

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-505451

(43) 公表日 平成11年(1999)5月21日

(51) Int.Cl.[®]
A 61 B 5/14
G 01 N 21/35

識別記号
310

F I
A 61 B 5/14
G 01 N 21/35

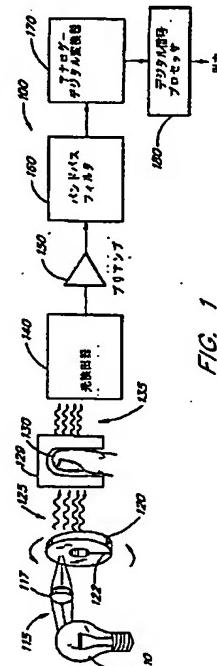
310
Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 67 頁)

(21) 出願番号 特願平8-533594
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)6月4日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)12月8日
(86) 國際出願番号 PCT/US96/08506
(87) 國際公開番号 WO96/41151
(87) 國際公開日 平成8年(1996)12月19日
(31) 優先権主張番号 08/479, 164
(32) 優先日 1995年6月7日
(33) 優先権主張国 米国(US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, JP
(54) 【発明の名称】 血糖監視システム

(71) 出願人 マシモ コーポレイション
アメリカ合衆国 92691 カリフォルニア
州 ミッション ビエッホ マデラ
23361 スイート 100
(72) 発明者 レッパー、ジェイムズ エム. ジュニア
アメリカ合衆国 92679-1148 カリフォ
ルニア州 トラブコ キャニオン プエブ
ロ ドライブ 28356
(72) 発明者 ディアブ、モハメド ケール
アメリカ合衆国 92691 カリフォルニア
州 ミッション ビエッホ ダイアモンド
26945
(74) 代理人 弁理士 中島 淳 (外2名)

(57) 【要約】
血糖監視システム(100)は、広帯域の光源(110)と、肉媒体を透過する放射光を変調する特別に構成された光学フィルタ(120)を備える。肉媒体(130)を通過する放射光(125)は、光検出器(140)によって検出され、検出された光の強度を示す電気信号を生成する。デジタル信号処理が、電気信号に対して実行され、血糖濃度以外に、フィルタと肉媒体の光学的特性による電気信号の光学的特性を抽出する。本監視システムは、ユニークな“二重対数”変換を用いて、肉媒体を通る光の不確定な経路長の変化による誤差を最小にする。本監視システム(100)は、特別な信号処理をさらに備え、ぶどう糖が水に溶解しているときに起こる前もって特定できない溶解の効果による不正確さを回避する。



【特許請求の範囲】

1. 患者の血流内の血糖濃度を無侵襲的に監視するシステムであって、前記システムは、

複数の波長の光を放射する光源と、

前記患者の肉媒体を受け入れる受容器と、

前記光源から出力され前記肉媒体によって減衰される光を入力するために配置された光検出器と、

前記光検出器は少なくとも前記複数の波長の光に応答して前記光の強度を示す出力信号を生成し、

前記検出器に接続されて、前記出力信号を入力する信号プロセッサとを備え、

前記信号プロセッサは、前記出力信号に応答して、前記肉媒体の光学的特性により前記出力信号の一部を分離し、1組の周波数応答値を供給し、前記信号プロセッサは、前記1組の周波数応答値を線形化する線形化モジュールを備え、前記線形化されたデータを分析し、前記患者の血流中のぶどう糖濃度を決定するシステム。

2. 請求項1のシステムであって、前記光源は、複数のエミッタを備え、各エミッタは前記複数の波長のうちの選択された1つの光を放射するシステム。

3. 請求項1のシステムであって、前記光源は、広帯域の光源を備え、前記システムは、前記複数の波長のうちの幾つかを選択的に通過させる光学フィルタをさらに備えるシステム。

4. 請求項3のシステムであって、前記検出器は、前記複数の波長のうちの幾つかに応答して前記複数の波長のうちの幾つかの強度の合計を示す出力信号を提供し出力する単一の検出器を備えるシステム。

5. 請求項1のシステムであって、前記検出器は複数の検出器を備え、各検出器は、前記複数の波長のうちの少なくとも1つに応答して前記少なくとも1つの波長の強度を示す出力信号を生成するシステム。

6. 請求項1のシステムであって、前記線形化モジュールは二重の対数演算を含むシステム。

7. 血液を含む肉媒体での減衰の分光学的測定によって患者の血流内の血糖濃度

を無侵襲的に監視するシステムであって、前記システムは、
複数の波長の光を放射する光源と、
前記複数の波長のうちの幾つかを選択的に通過させる光学フィルタと、
前記フィルタによってフィルタリングされ、前記肉媒体で減衰した前記光源からの光を入力するために配置された光検出器と、
前記光検出器は少なくとも前記複数の波長のうちの幾つかの光に応答して、前記フィルタによってフィルタリングされ前記肉媒体によって減衰された前記光の強度を示す出力信号を生成し、
前記検出器に接続されて、前記出力信号を入力する信号プロセッサとを備え、
前記信号プロセッサは前記出力信号に応答して、前記肉媒体の光学的特性により前記出力信号の一部を分離し、前記一部を分析し、前記患者の血流中のぶどう糖濃度を決定するシステム。

8. 血液を含む肉媒体内の血糖を分析する無侵襲的血液監視システムであって、
光源と、
前記光源からの光に応答して、出力信号を生成する光検出器と、
前記肉媒体に物理的に摂動を供給して前記肉媒体から体液を絞り出すように構成された圧搾デバイスと、
体液が前記肉媒体から絞り出されるとき前記検出器からの前記出力信号に応答し、
、体液が前記肉媒体から絞り出されないとき前記検出器からの前記出力信号に応答し、
、前記血流中のぶどう糖濃度に関連する情報を分離する信号プロセッサとを備える。

9. 血糖濃度を無侵襲的に決定する方法であって、
主要な血液成分の光学的特性を示す1組の値を生成する工程と、
複数の波長の光を血液を含む肉媒体に照射する工程と、
前記肉媒体による前記光の減衰後の前記光を検出する工程と、
前記検出された光から信号を生成する工程と、
前記信号は前記肉媒体の光学的特性を示し、
前記検出された光と前記主要な血液成分の光学的特性を示す前記1組の値に応答して、
、前記血液中の水の中のぶどう糖の濃度を示す前記信号の成分を分離する工

程と、

前記血液中のぶどう糖濃度を示す値を生成する工程とを備える方法。

10. 請求項9の方法であって、前記主要な血液成分は、水、ヘモグロビン、オキシヘモグロビン、水に溶けたぶどう糖を備える。

11. 血液成分の濃度を無侵襲的に決定する方法であって、光を血液を含む媒体に照射する工程と、

ここで、前記血液は前記血液成分の濃度をもち、前記光は前記媒体を通る経路を進み、

光を検出して前記媒体の光学的特性を示す電気信号を生成する工程と、

前記電気信号を線形化して前記血液成分の濃度の表示を提供する工程を備える方法。

12. 請求項11の方法であって、前記濃度の前記表示は、前記媒体を通る経路長に関して大きく変化しない方法。

13. 請求項11で定義された方法であって、前記血液成分は血糖を含む方法。

14. 請求項11で定義された方法であって、前記線形化する工程は、前記電気信号に応答して、前記媒体の光学的特性を示す第1の組の値を生成する工程と、

前記第1の組の値の対数をとり、第2の組の値を生成する工程と、

前記第2の組の値の対数をとり、前記血液成分の濃度を示す線形化された組の値を得る工程とを備える方法。

15. 請求項14の方法であって、前記血液成分の濃度は、前記媒体を通る経路長に関して大きく変化しない方法。

16. 請求項11で定義された方法であって、前記線形化する工程は、多項方程式を使って前記第1の組の値を変換し、変換された第1の組の値を提供する工程とを備える方法。

17. 血液を含む肉媒体上に入射される光信号から血液成分の濃度を分析する方法であって、前記方法は、

前記肉媒体で減衰後の光信号を検出して、前記肉媒体の光学的特性を示す信号を生成する工程と、

電気的ノイズによる信号量の成分を線形に削除する工程と、
前記肉媒体の非血液要素による信号成分を除去する工程と、
前記信号を線形化して、前記血液成分の濃度を示す1組の線形の関係がある値を
生成する工程と、
前記血液成分の濃度に線形の関係がある値を解く工程とを備える方法。

18. 請求項11で定義された方法であって、
既知のスペクトル特性をもつフィルタで、前記検出する工程以前の前記光信号を
フィルタリングする工程と、
前記血液成分の濃度を解く工程以前に前記フィルタによる電気信号の成分をデコ
ンボルビングする工程をさらに備える方法。

19. 請求項18で定義された方法であって、前記デコンボルビングする工程は
、
前記フィルタのスペクトル特性を示す1組の値を生成し、フィルタ特性行列を獲
得する工程と、
前記フィルタ特性行列の逆変換を求める工程と、
前記肉媒体の光学的特性を示す行列と前記フィルタ特性行列の逆変換の積をとる
工程をさらに備える方法。

20. 請求項17で定義された方法であって、前記解く工程は、
前記血液成分を含む血液の成分のスペクトル特性を示す値を含むスペクトル・ラ
イブライアリを生成する工程と、
前記血液の成分のスペクトル特性を示す前記値に基づく係数を備える1組の線形
方程式を生成する工程と、
前記線形方程式を解いて、前記血液成分の濃度を示す値を獲得する工程とをさら
に備える方法。

21. 請求項20で定義された方法であって、前記血液成分はぶどう糖を備える
方法。

22. 請求項20に定義された方法であって、前記スペクトル・ライブルイアリを生
成する工程は、水に溶解したぶどう糖や血液の既知の濃度の前記スペクトル特性
を観察して、ぶどう糖のスペクトル特性を決定する工程を備える方法。

23. 血糖値測定で使われる回転する光学フィルタを製造する方法であって、前記製造する工程は、

上面と底面をもつ光学的基板を作成する工程と、

前記基板の前記上面で第1の方向に厚さが変化する層をもち、前記基板の前記上面で前記第1の方向に垂直な第2の方向に厚さが実質的に一定である前記層をもつよう、前記上面に光学的コーティングの前記層を堆積する工程とを備える方法。

【発明の詳細な説明】

血糖監視システム

発明の背景

発明の分野

本発明は、血糖とその他の血液の成分の濃度を監視する無侵襲システムに関する。

関連技術の説明

従来、血液の特性を監視するため多くのシステムが開発された。例えば、血液の酸化やぶどう糖濃度やその他のものの血液特性を調べることができるデバイスが開発された。しかしながら、無侵襲血液監視システムを用いて血糖濃度を正確に調べようとするときに深刻な問題に遭遇した。

血糖濃度を正確に決定することの難しさは幾つかの原因に帰着する。第1に、普通、血糖は血流中では非常に低濃度であるため（例えば、ヘモグロビンより100倍から1000倍のオーダで低い）、そのような低い濃度を無侵襲な方法で検出することが難しく、また、非常に高いS/N比（信号対ノイズ比）が要求される。第2に、ノイズを取り除く際での、ノイズの種類と使用する適切な方法についての認識不足がある。例えば、ノイズを決定論的（定義できる）なものとしてか、または、確率論的（ランダム）なものとして分類する。ここで、これらの種類のノイズのいずれかが線形（加算）であるか、または、変調（乗算）されているものかもしれない。ノイズ除去を行う適切な方法を使うためには、様々な種類のノイズ間の相違に関する知識が必須である。さらに、ぶどう糖の光学的特性は、血液中に含まれる非常に高濃度の水分（Water）の特性に極めて似ている。従って、光学的監視システムを使う場合、水の光学的特性は、血液流中の低ぶどう糖濃度に対応する光学的信号の特性をわかり難くする傾向がある。さらに、個々が唯一の血液特性を有するため、各測定を行う場合は、典型的には、個々に対する較正が必要となる。

血流中の血糖値を正確に測定するために、幾つかの方法が用いられる。例えば、1つの方法は、血液を患者から採取し、血液中の他の成分からぶどう糖を分離する。この方法は非常に正確であっても、無侵襲技術と異なり患者の血液採取を

必要とするため、特に、幼い子供の患者や貧血症の患者等から望まれない。さらに、血糖値を制御するために血糖を監視するとき、一日あたり3回から6回、血液の採取が必要である。これは、肉体的にも心理的にも患者にとっては苦痛である。他の方法では、尿検査や、体の血管から血流をポンプで汲み出したり発散させたりするその他の方法で血糖濃度を決定する。

血糖濃度を測定する提案された別の方法は、光分光器を用いた測定である。このような装置では、多数の波長の光が使われ、指先や耳たぶ等の比較的組織の薄い部分を照明する。そのため、スペクトル分析が実行され、照射された組織を流れる血液の特性を調べる。その方法は、無侵襲特性とその簡便さのために大いに必要とされるが、分光学的分析によって組織内の各要素を分離することが難しいという問題がある。ぶどう糖濃度を決定することの難しさは、血液中のぶどう糖濃度が低いため、また、血液中のぶどう糖は水に非常に類似する光学的特性をもつという事実のためにさらに悪化する。従って、人間の血液等の水分が非常に多いとわかっているぶどう糖のスペクトル特性を識別することは非常に難しい。

業界ではよく知られているように、一般的には成分と呼ばれる媒体中の様々な分子は異なった光学的特性を持つため、それらは多かれ少なかれさまざまな光の波長の吸収特性を備える。このように、異なる波長を用いて肉媒体の特性を分析することにより、肉媒体の構成要素を決定することができる。

分光分析は、異なる構成要素の光学的特性に関するペールランベルトの法則の一部に基づいている。簡単に言えば、ペールランベルトの法則によれば、单一物質からなる媒体を通過した光の強度は、媒体を通る経路長と媒体内のその物質の濃度の積の指數に比例する。即ち、

$$I = I_0 e^{-(\rho l) c} \quad (1)$$

ここで、 ρl は媒体を通過する経路長であり、 c は媒体内の物質の濃度である。幾つかの成分物質を備える光学媒体では、照射された媒体から受ける光の強度は、媒体を通過する経路長と第1の物質の濃度と第1の物質に関連する光吸収係数と

の積と、経路長と第2の物質の濃度と第2の物質等に関連する光吸収係数との積

の和の指數に比例する。即ち、

$$I = I_0 e^{-(plc_1\epsilon_1 + plc_2\epsilon_2 + etc.)} \quad (2)$$

ここで、 ϵ は光吸收係数を示す。

発明の概要

ペールランベルトの法則で必要とされるパラメーターのせいで、ブドウ糖濃度を検出する難しさは、低濃度の血糖に起因する微弱な信号によって遭遇する困難さはもとより、媒体を通る正確な経路長を測定することの困難さに起因する（複数経路の信号を同等な単一経路信号に変換することに起因する）。指先や耳たぶ等の媒体を通る経路長を測定することは非常に難しい。なぜならば、肉媒体で複数の波長が吸収されるだけでなく、信号が媒体内で散乱され、また、さまざまなかつらを透過するからである。さらに、上記の方程式で示されているように、測定された信号の強度は、経路長に関して線形に変化しない。それゆえ、媒体を通る光の複数の経路での経路長の違いは、複数の経路長の線形平均をとることに帰着しない。従って、指先や耳たぶを通る正確な経路長を決定することは非常に難しい。これらの困難さに加えて、ペールランベルトの法則に基づいて水分 (Water) 中のぶどう糖を検出することは非常に難しいことが知られている。特に、ぶどう糖が入っていない純粋な水では光の波長の透過率が最大になることを想定して光学的測定装置が較正されるとき、水分中のぶどう糖濃度が不正確に測定されることがしばしば発生することが知られている。本発明者は、水とぶどう糖は、特定の吸収帯域では純粋な水より少なく吸収し、他の帯域ではより多く吸収することを発見した。

上述の問題に加えて、本発明で使用するために発明者が確認している現在の分光分析装置では、透過される光の信号パターンを生成するために、しばしばあつらえの高価なフィルタを使う。このようなフィルタは、一般に二色性フィルタとして知られており、光学的な厚さが変化する領域をもつ、光学的にコーティングされた回転するディスクを備える。二色性フィルタ上のその領域は、特定のパターンをもって形成されているため、光学的ディスクの回転は、選ばれた光帯域の

透過に帰着する。光学的ディスクの微少部分にさまざまな厚さの光学材料を備えるフィルタ基板を光学的にコーティングするために高い精度が要求されるため、このコーティングプロセスは非常に高価である。本発明では、フィルタの仕様を緩和し、このフィルタ仕様の緩和を信号処理工程で徹底的に補うことによって、約100倍も回転する二色性フィルタのコストを下げる。本発明に基づいて構成されたフィルタは、同じ分解能を維持しながら10-100倍の光を通過させることができる。

本発明の一つの態様は、患者の血流内の血糖濃度を無侵襲的に監視するシステムを備えることである。そのシステムは、複数の波長の光を放射する光源を備える。受容器は、患者の肉媒体を受け入れる。そして、光検出器は、光源から出力され肉媒体によって減衰される光を入力するために配置される。光検出器は少なくとも複数の波長の光に応答して、光の強度を示す出力信号を生成する。信号プロセッサは、検出器に接続されて、その出力信号を入力する。信号プロセッサは、その出力信号に応答して、肉媒体の光学的特性により出力信号の一部を分離し、1組の周波数応答値を供給する。信号プロセッサは、前記1組の周波数応答値を線形化する線形化モジュールを備え、線形化されたデータを分析し、患者の血流中のぶどう糖濃度を決定する。1つの実施の形態では、線形化モジュールは二重の対数演算を備える。

1つの実施の形態では、光源は、複数のエミッタを備え、各エミッタは前記複数の波長のうちの選択された1つの光を放射する。別の実施の形態では、光源は、広帯域の光源を備え、また、本システムは、前記複数の波長のうちの幾つかを選択的に通過させる光学フィルタをさらに備える。

1つの実施の形態では、その検出器は、前記複数の波長のうちの幾つかに応答して前記複数の波長のうちの幾つかの強度の合計を示す出力信号を提供し出力する单一の検出器を備える。別の実施の形態では、光検出器は複数の検出器を備え、各検出器は、前記複数の波長のうちの少なくとも1つに応答して少なくとも1つの波長の強度を示す出力信号を生成する。

本発明の他の態様は、血液を含む肉媒体内の血糖を分析する無侵襲血糖監視シ

システムを備えることである。本システムは、光源と、光源からの光に応答して、出力信号を生成する光検出器を備える。加圧デバイスは、肉媒体に物理的に摂動を供給して肉媒体から体液を絞り出すように構成される。信号プロセッサは、体液が肉媒体から絞り出されるとき検出器からの出力信号に応答し、体液が肉媒体から絞り出されないとき検出器からの出力信号に応答し、血流中のぶどう糖濃度に関連する情報を分離する。

本発明のさらに別の態様は、血糖濃度を無侵襲的に決定する方法を備えることである。本方法は、多くの工程を含む。主要な血液成分の光学的特性を示す1組の値が生成され、また、複数の波長の光が血液を含む肉媒体に照射される。光は、肉媒体による減衰後に検出される。前記肉媒体の光学的特性を示す信号が、検出された光から生成される。血液中の水の中のぶどう糖の濃度を示す前記信号の成分が、検出された光と主要な血液成分の光学的特性を示す1組の値に応答して分離される。そして、血液中のぶどう糖濃度を示す値が、生成される。1つの実施の形態では、主要な血液成分は、水、ヘモグロビン、酸化ヘモグロビン、液体に溶けたぶどう糖を備える。

1つの実施の形態では、信号は線形化され、血糖濃度を表示する。好都合であることには、その濃度の表示は媒体を通る経路長に関して大きく変わらない。1つの実施の形態では、線形化処理では、電気信号に応答して媒体の光学的特性を示す第1の組の値を生成し、第1の組の値の対数をとる。また、第2の組の値を生成し、第2の組の値の対数をとり、前記血液成分の濃度を示す線形化された組の値を得る。1つの実施の形態の線形化処理では、多項方程式を使って第1の組の値を変換し、変換された第1の組の値を提供する。

これらと他の特徴についてさらに詳細に説明される。

簡単な図面の説明

図1は、本発明の血糖監視システムの主な機能要素を示す図である。

図2は、血糖濃度を得る本発明に基づいて使われる方法の概要を示すフロー図である。

図3は、患者の血糖濃度を決定するために使われる本発明の方法をより詳細に示すフロー図である。

図4A-4Cは、異なる回転速度と3つの異なる波長における二色性フィルタの光透過特性を示すグラフである。

図4Dは、本発明に基づいて使われる二色性フィルタの光学特性を具体的に評価するために使われる行列である。

図5は、波長に対してプロットした、指等の肉媒体の光透過率と、本発明に基づいて使われる二色性フィルタの選ばれた部分の光透過率と、フィルタと患者の指での合成された光透過率を示す図である。

図6Aは、媒体に関する吸収係数と媒体中の物質の濃度と媒体を通る経路長との積に対する媒体の透過率をプロットした図である。

図6Bは、媒体に関する吸収係数と媒体中の物質の濃度と媒体を通る経路長との積に対する光媒体の透過率の“近対数”をプロットした図である。

図6Cは、媒体に関する吸収係数と媒体の濃度と媒体を通る経路長との積に対する媒体の透過率の第2の対数をプロットした図である。

図7は、本発明に基づいて使われる、初期化と較正を実行する方法を示すフローチャートである。

図8は、本発明に基づいて使われる、図3のサブルーチンブロックで示された指の光学的応答行列内の値を線形化する方法をより詳細に示すフローチャートである。

図9は、光信号によって肉媒体を照射することに基づいて、ぶどう糖濃度を決定するために、光信号について実行される処理工程を示すデータフロー図である。

図10は、本発明に基づいて使われる、図1-9で描かれた二色性フィルタを製造する方法を示す。

図11は、除去された平均水濃度対ぶどう糖濃度をプロットした図を示す。

図12は、本発明に基づいて構成される手持形のぶどう糖監視装置を示す。

図13は、従来の方法で構成される二色性フィルタを示す。

発明の詳細な説明

血糖監視システムの全体

図1は、本発明に係る血糖監視システム100の主な機能とそれを構成する要

素を示す図である。図1に示されているように、本発明に係る血糖監視システム100は、複数の光学的波長を含む広い帯域で光放射115を行う広帯域の光源110を備える。1つの好都合な実施の形態では、光源110は、3000ケルビン(Kelvin)のクオーツ・ハロゲンランプを備える。1つの実施の形態では、このハロゲンランプに加えて、光源110はさらに、波長が約1300ナノメートルの光を出力する第1のインジウム・ガリウム砒素光出力ダイオード(LED)と、波長が約1060ナノメートルの光を出力する第2のインジウム・ガリウム砒素LEDと、波長が約940ナノメートルの光を出力する第3のインジウム・ガリウム砒素LEDとを備えることができる。

他の実施の形態では、選択された周波帯に調整された波長を出力する幾つかのLEDを、ランプ110の代わりに使う。もちろん、多数の特注のLEDは高価であるためにその実施の形態は費用がかかる。従って、好適な実施の形態では、以下で説明するコスト効率のよい多数の波長を生成するデバイスを備える。

光源110から出力される光放射115は、レンズアセンブリ117(光学ファイバー等を備えるかもしれない)を経由してフォーカスされ、フィルタ要素120を通過する。フィルタ120は、1つの好都合な実施の形態では、図10を参照して以下で説明される本発明の技術に係る二色性フィルタを備える。二色性フィルタ120は、近赤外線(NIR)(例えば、700nm)から赤外線(IR)(例えば、1400nm)までのスペクトルの広周波帯の放射光115を変調するための、異なる厚みの光学的コーティングの層が形成された光透過性の回転ディスク基板を備える。フィルタ120はさらに、例えば、フィルタディスク120の中心から外側に向かって放射状に配置された、黄銅やその他の金属を用いた光学的に不透明なストリップ122を備える。その不透明なストリップは、“0”的位置を指示する。1つの好適な実施の形態のフィルタディスク120は、(以下でより完全に説明するが)ステップモータによって駆動され、回転する。フィルタ120を通ってフィルタされた放射光125は、指先130等の血液で満たされた肉媒体を通過する。幾つかの用途では、焦点レンズをフィルタ120と指130間に配置するのが望ましい。

加圧装置129は、図1に示されており、指先130を囲む。以下で詳細に説

明されるが、加圧装置129は、信号検出能力を高めるために指先130から体液を押し出すために使われる。

指130を通過する光135は、光検出器140上に入射される。1つの好都合な実施の形態では、光検出器140は、好適な実施の形態で都合のよいスペクトルの波長（例えば、850nmから1700nmの範囲）に対して適切に定義された光学的応答を行うインジウム・ガリウム砒素光検出器を備える。

光検出器140の出力は、1ボルトから5ボルトの上部ダイナミックレンジのクラスAの線形アンプを好ましくは備えるプリアンプ150に接続する。プリアンプ150の出力は、バンドパスフィルタ160に接続する。バンドパスフィルタ160は、低い方で約0.5Hzのカットオフ周波数、高い方で約10Hzのカットオフ周波数をもつ線形RCフィルタを備える。高低のカットオフ周波数は、約6デシベル／オクターブのロールオフ特性をもつ。

1つの好適な実施の形態では、バンドパスフィルタ160は、アナログ-デジタル変換器170に接続され、バンドパスフィルタからのアナログ電気信号出力をデジタル信号に変換する△-Σ変換器を備える。アナログ-デジタル変換器170は、例えば、16ビット、20kHzの変換率のアナログ-デジタル変換器を備えることができる。一例としては、クリスタルセミコンダクタ社から入手可能なNo.CS5317がある。変換器170からの出力であるデジタイズされた信号は、次に、デジタル信号プロセッサ180に入力され信号処理される。1つの実施の形態では、デジタル信号処理は、コンピュータのソフトウェアで実施される。例えば、INTEL 486 MPやANALOG DEVICESのDSPチップであるModel No.21062の2つがある。デジタル信号プロセッサ180は、指の血液の血糖値を示す値を出力する。

動作中に、波長が約700ナノメートルから1700ナノメートルの広帯域の光源110から光115が出力されるとき、この広帯域光115は、回転する二色性フィルタ120を通して輝く。ここで、光115は、光ファイバーやレンズアセンブリ等によってフィルタ120上にフォーカスされることに注目されたい。二色性フィルタ120が回転中に、広帯域光115が二色性フィルタ120の一部でフィルタされ、フィルタされた放射光125を生成する。上述したように

、二色性フィルタ120は、さまざまな厚さの光学層でコーティングされているため、その二色性フィルタ120の場所によって異なる波長の光を通過させる。従って、フィルタ120が回転中に、そのフィルタから出力される放射光125はさまざまな波長の放射光を含む。1つの実施の形態では、光ファイバーが、フィルタ120から出力される放射光125を患者の指130に放射するために使われる。ここで、フィルタ120の光学的特性が注意深く測定され、また、二色性フィルタ120の回転速度がわかっているので、ファイバー120から指130に照射される放射光125のパターンが明確になるため、信号処理中に光学フィルタ120による減衰量を決定するためにそのパターンが使われることに注目されたい。

指130を照射するために使われる放射光125は指130を通過し、検出可能な光135が生成される。当業者ではよく知られていることであるが、放射光125のうちの幾つかは、干渉されることなく指130を通過し、また、放射光125のうちの他の幾つかは、指130で反射して散乱する。指130を透過した散乱した放射光は、干渉されることなく指130を通過した光と共に光135を形成する。放射光125の幾つかは、指130の構成要素によって吸収される。

指130が、爪、皮膚、骨、肉、血液を含むことが知られている。血液自体は、主に、水、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、脂質、蛋白質、ぶどう糖を含む。指のこれらの成分（例えば、神経、筋肉組織等）の各々は、指130を通る放射光125の吸収、散乱に貢献する。上述したように、非同質媒体での放射光の吸収は、典型的には、別々に採取された成分の各光学的特性に関してよく定義された法則に従う。これらの法則は、ペールランベルトの法則による方程式で表される。指130を通過する光135は、光検出器140上に入射される。光検出器140は光135の全強度に比例する電気信号を生成する。

光135が典型的に異なる波長の異なる強度であっても、光検出器140は検出器140によって検出される光帯域の光135のスペクトル応答曲線上の領域に比例する電気信号を生成する。即ち、光検出器140は、異なる波長の異なる強度の光を入力する。検出される波長は、検出器140の特性による約850nm

から1700nmの帯域に限定される。そのため、もし、強度を波長の関数としてプロットしてスペクトル応答曲線を得ると、その特性曲線の領域は、検出器140上に入射される平均放射光強度を示す。従って、検出器140によって生成された電気信号は、光135の全（即ち、平均）強度に比例する。

光検出器140から出力された電気信号は、プリアンプ150で増幅され、次に、バンドパスフィルタ160に送られてフィルタ処理される。バンドパスフィルタ160は、患者の血糖値を決定するには不必要的高い周波数ノイズと低い周波数ノイズをカットする。バンドパスフィルタ160から出力されたアナログ信号は、アナログーデジタル変換器170でデジタル信号に変換される。このデジタル信号は、次に、デジタル信号プロセッサ180に送られて処理される。アナログーデジタルプロセッサ170から出力されるデジタル信号から血糖値を決定するためにデジタル信号プロセッサ180で使われる方法は、図3から図9を参照して以下で詳細に説明される。最後に、血糖値を示す値がデジタル信号プロセッサ180から出力される。

ここで、デジタル信号プロセッサ(DSP)180に出力される信号中のノイズを減らすために使われる信号調整装置とその方法では、非常に高いS/N比(1つの実施の形態では、90-100デシベルのオーダ)が得られる。そのような処理システムについては、“信号処理装置”というタイトルの国際出願No.WO 96/12435で開示されている。ここで、図11、図11A、図12と、それらに対応するその国際出願の記載部分は注目に値する。そこでは、本発明を適用するために必要なS/N比を得るために使われる構造とその方法が詳細に述べられている。また、その国際出願が血液の酸化値を得る装置とその方法に関するものであっても、その国際出願の図12で描かれているように12KHzのデータ信号がDSPに出力されるまで同じ信号処理工程が本発明に対応して実行されることを理解していただきたい。

図2は、無侵襲性の光学的監視を通して患者の血糖値を得る本発明に係る信号分析の全方法を極めて一般的に示すデータフロー図である。はじめに、処理ブロック200で示されているように、患者の指130にはフィルタ120で既知バ

ターンにフィルタ処理された光が当てられる。指130を通過する光学信号は、

処理ブロック130で示されているように、検出器140で電気信号に変換される。

第1の分析工程では、システム100の電気構成要素による電気的ノイズと検出器140に入射される周辺光が、処理ブロック210で示されているようにカットされる。従って、例えば、60Hzの電気的ノイズと室内光がこの工程でカットされる。周囲光と電気的ノイズは、所望の信号上に線形加算されているので、信号処理の手続きの中のこの工程で線形減算することによりこのノイズをカットできる。

フィルタ120と指130を通過した光135を示す電気信号から電気的ノイズが、取り除かれるとすぐに、処理ブロック220で示されるように、第2の分析工程が実行される。ここで、電気信号が処理され、フィルタ120の減衰特性を変調する。尚、このフィルタ特性が指の特性と共に変調され、そのため、フィルタ120の特性である除去処理が減算処理よりも復調処理によって好都合に達成されることを理解していただきたい。この方法では、指130の減衰特性に単純に従って得られた電気信号が分離される。

電気信号が処理されて、患者の指130の減衰特性だけに関連する情報を分離するとすぐに、ぶどう糖と水以外の指の構成要素の減衰特性に従って得られる電気信号の一部が、処理ブロック230で示される第3の分析工程で抽出される。好適な実施の形態では、この第3の分析工程の第1のサブ工程は、指先の非体液を実質的に除くために指先の体液を絞り出す処理を含み、この工程で指の血液以外の構成要素が電気信号から取り出される。第3の分析工程の別のサブ工程は、ぶどう糖と水以外の血液成分の減衰特性に従って得られる電気信号の一部を、血液を代表する残された信号から取り出す処理を含む。これらのサブ工程は、血液のぶどう糖や水によらない信号特性を取り除くための復調処理によって好都合に達成される。

最後に、処理ブロック240で示されているように、指130を通過する光経路に従う信号特性を取り出すために、患者の指130の水の濃度に対するぶどう

糖の濃度の割合が必要である。この方法では、完全なぶどう糖濃度が得られる。この濃度値は、患者の血糖値を示す値として出力される。

図3は、検出された光学的信号に基づく患者の血糖値を得る処理で使われる方法を詳述するデータフロー図である。しかしながら、この処理を実行する前に、ブロック305のハウスキーピング（状態監視）と自己テスト処理以外に初期化処理と較正ルーチンが実行される必要があることを理解していただきたい。

実行前の初期化

初期化処理と較正は、工場で実行されるか、または、患者をモニターするため使う前に実行される。図7を参照して以下で詳細に説明されるが、一般的に、血液成分の行列が構成され、また、フィルタ特性の行列も構成される。血液成分行列は、光のさまざまな波長に関する血液の主成分の各吸収特性を示す。フィルタ特性行列は、光のさまざまな波長に対する、二色性フィルタ120の異なる部分での吸収特性を代表する。フィルタ特性行列は、検出器140で生成された電気信号の一部を、フィルタ120の減衰特性に単純に従って取り出すために使われる。血液成分行列は、ぶどう糖、水、ヘモグロビン等を含む異なる成分の濃度を計算するために必要な、組織を通過する光の相互関係を得るために使われる。

血液成分行列とフィルタ特性行列は、2次元行列である。この血液成分行列は、考えられる各血液成分のための列と、測定される光の各波長のための行を備える。好適な実施の形態では、5つの血液成分が分析され16個の波長が使われるとき、血液成分行列は16行5列である。フィルタ特性行列は、測定される光の各波長のための列と、アナログ-デジタル変換でのサンプリングが実行されるフィルタ120の各回転位置のための行を備える。従って、1つの実施の形態では、16個の波長が使われ、フィルタ120の256個の回転位置が決められると、フィルタ特性行列は256行16列である。ここで、16個の異なる波長を使うことは必ずしも必要ではないが、S/N比を上げるために別の波長を追加して用いることは特に有効であることを理解すべきである。フィルタの各位置で入射光の約半分がフィルタを透過するので、同じ波長が何度も検出される（各時間に他の波長とユニークな組み合わせをもつ）ので、全信号強度は、どの信号波長の

強度に対しても10倍から100倍であり、ノイズの底値よりはるかに高い。このことは、フェルゲート (Feltgate) の優位性と一般的に呼ばれている。このように、期待される複数の測定波長での、フィルタ120全体のスペクトル応答が

完全に特徴づけられる。血液成分行列とフィルタ特性行列を構成するために使われる方法が、図7を参照して以下で説明される。

実行時の処理

初期化処理と較正が行われるとすぐに、そのシステムは実行時での使用が可能となる。図3に描かれているように、実行時の処理の始めは、開始ブロック300で示されている。まず、処理ブロック305で示されているように、ハウスキーピングと自己テストが実行される。手短に説明すると、ハウスキーピングと自己テストはプログラムの起動処理を含み、血糖監視システム100で適正な処理が行われることを確実にし、血糖濃度をより正確に監視する。例えば、その装置ははじめに、正確に読み取れるだけの十分な信号強度があるかどうか、脈拍があるかどうか、指130等を圧迫するか開放するかの指示に患者が従っているかどうかを調べる。ハウスキーピングと自己テストが終了した後、処理ブロック310に示されているように、光源110が活性化（作動）され、透明光115が出力され、フィルタ120に送られる。始めに、患者の指130がフィルタ120と検出器140間に置かれていらない状態で、光源110が活性化（作動）される。このため、検出器140で検出される光はベースライン光の強度 (I₀) であり、この光はあまりに暗いかあまりに明るい電球が、例えば、代替電球として挿入されていないことを確かめるためのテスト用として用いられる。

ベースライン光の一定強度が検出されるとすぐに、処理ブロック312に示されているように、患者は指130を挿入するため、患者の指130の血糖値を測定できる。上述したように、患者の指130が指120と検出器140間に挿入されると、光源110から出力される光115はフィルタ120と指130を通過し、検出器140上に入射される光135として検出される。

処理ブロック315で示されているように、検出器140上に入射された光は、電気信号に変換され、その信号はプリアンプ150で増幅され、バンドパスフ

イルタ160でフィルタ処理され、さらにアナログーデジタル変換器170でサンプリングされる。フィルタ120が回転するので（1つの実施の形態では、1秒当り約78.125回転であるが、他の回転速度が特定の用途で必要となることもある）、検出器140から出力される電気信号のサンプルは、フィルタ12

0のさまざまな回転位置で検出される光の強度を示す。1つの好都合な実施の形態では、フィルタ120の1回転（即ち、 360° ）は、512個のデジタル・サンプルに対応する。即ち、512個のサンプルがフィルタ120の1回転に対応する期間で取られる。従って、例えば、もしフィルタ120が1秒間に78.125回転で回転すると、512個のサンプルが1秒の約1/78の期間で取られる。そのため、アナログーデジタル変換器170のサンプリングの割合は1秒間に約40000個のサンプルとなる。

さらに以下で説明されるが、本発明に基づいて構成されたフィルタ120は全体の回転の中で冗長な領域をもつ。特に、フィルタ120は対照に層が形成されているので、フィルタがはじめの半回転を行うと、フィルタ120の次の半回転の信号の鏡を提供することになる。即ち、図10で示されているように、そのフィルタはくさび形に構成されているため、一方の厚みは一定であり、特定方向の厚みは線形に増大する。従って、フィルタ120の第2の半回転は冗長である。このため、フィルタ120の半回転で取られたデジタル・サンプルは捨てることができるため、フィルタ120の各回転で、上述の実施の形態での512サンプルよりも256サンプルがデジタル信号処理に使われる。別の方では、512サンプルの全てが、対応する値を平均化して処理するために使われる。さらに別の実施の形態では、フィルタの冗長な半分がフィルタと光源の較正のために使われる。256サンプルの各々は、異なる光透過率特性をもつフィルタ120の異なる部分を代表する（もし、半分だけが使われたなら）。

検出器140によって出力された信号がサンプリングされるとすぐに、処理ブロック320で示されているように、血糖監視システム固有の線形加算された決定論的な電気的ノイズと確率論的な電気的ノイズが取り除かれる（例えば、線形減算で）。このノイズを引き算する方法は、そのノイズが決定論的か確率論的か

に依存する。もし、ノイズが決定論的であれば、そのノイズは適当な位相でモデル化されて減算される。もし、ノイズが確率論的ならば、そのノイズをゼロに向かって平均化することができる。上述したように、フィルタ120は不透明なストリップ（即ち、黄銅ストリップ122）を含むように特別に設計される。デジタル信号プロセッサ180は、検出器から出力された強度を監視することで、フ

ィルタ120の不透明なストリップ122が光115と検出器140間に挿入されるときを検出する。この強度は、光が不透明なストリップ122で遮断されるとき、だいたいゼロになる。不透明ストリップ122は、光源110から出力された放射光のほとんどを遮断するので、光が遮断されたときの光検出器140から出力される信号は、指130のスペクトル吸収特性かフィルタ120のスペクトル吸収特性のいづれにも起因しない電気的ノイズとして解釈される。従って、黄銅ストリップ122が光源110と光検出器140間に挿入されると、デジタル信号プロセッサ180は、光検出器140の出力にある信号を、光検出器140から出力された全信号から引き算される確率論的ノイズとして解釈する。1つの実施の形態では、この処理は、処理ブロック315で得られる検出された信号のサンプルに対応する各デジタル値から、検出されたノイズ値に対応するデジタル値を引き算することによって達成される。別の方では、シャッター機構が光経路に挿入され、即ち、ランプ110が瞬間に切られることで、同じ結果が得られる。このように、血糖監視システム100に固有の電気的ノイズが除去されるため、フィルタ120と指130の光吸収特性に起因する電気信号は次の処理工程で検討される。

血糖監視システム100に固有の確率論的ノイズが、ゼロに平均化することによって除去され、また、決定論的ノイズが、ノイズの位相のモデル化、即ち、決定論的ノイズをゼロに平均化することによって削除されるとすぐに、この方法での制御は、処理ブロック320から処理ブロック323に移行する。処理ブロック323では、信号をIoで除算して、その信号を正規化する。その正規化された信号は、続いて、処理ブロック325で処理され、信号強度行列、即ち、ベクトルを処理ブロック315で得られたサンプル値から構成する（処理ブロック32

0で実行された電気ノイズの減算と処理ブロック323で実行された信号の正規化を考慮して)。信号強度行列は、256個の信号強度値(即ち、フィルタ120の各回転位置でサンプリングされた値)を含む1列の行列(時々、ベクトルと呼ばれる)である。従って、信号強度ベクトルは、フィルタ120と指130を通過して光検出器140で検出される光学的信号を直接測定することによって得られる。もちろん、信号強度ベクトルを形成するために使われる値は、各サンプ

ルからノイズを減算した後に検出器140からの出力信号を増幅することによって得られる。アナログ-デジタル変換器170でサンプリングされた、フィルタ120の各回転位置を記号 Φ で示すことにより、 Φ_1 がフィルタ120の第1の回転位置に対応し、 Φ_2 はフィルタ120の第2の回転位置に対応する。そして、フィルタ120の最後の回転位置に対応する Φ_{256} の次に Φ_1 が再びくる。この表記を使って、フィルタ120が第1の回転位置 Φ_1 にあるときに光検出器140で検出された $I\Phi_1$ は、光強度に対応する。また、フィルタ120が第2の回転位置 Φ_2 にあるときに光検出器140で検出された $I\Phi_2$ は、光強度に対応する。従って、信号強度行列は、フィルタ120の各回転位置で検出された光学的強度に対応する $I\Phi_1$ から $I\Phi_{256}$ までの256個のデジタル値をもつ1列の行列である。1つの実施の形態では、幾つかの解像度での強度値は平均化され、信号強度行列を形成する。

処理ブロック325での信号強度ベクトルの形成に引き続いて、誤り検査、即ち、テストが処理ブロック327で実行される。このテストは周期的に実行され、生身の指のサンプルがモニタされることを保証する。このため、変換とフィルタ処理の各段階では、人間の指の期待される範囲の特性に対応する期待される範囲の値であるかどうかという観点で、その出力が調べられる。もし、その出力値がその範囲外であるとわかるとシステムエラーが発生し、モニターされたサンプルは生きているものではないことを示す。

一旦、エラーテストが信号強度ベクトル(以後 $I(\Phi)$ とする)に対して実行され、また、上述のブロック333にフィルタ特性行列(以後 $F(\Phi, \lambda)$ とする)が実行前に得られ、データ入力されると、処理ブロック330、331で示

されているように、フィルタ特性行列と共に信号強度行列を使って指130の光吸収特性のみを示す行列を得ることができる。従って、フィルタ120と指130の両方の全光吸収特性は、信号強度行列I(Φ)の範囲内で測定されるものとして知られており、フィルタ120の光吸収特性は、フィルタ特性行列F(Φ、λ)で代表されるものとして知られているので、フィルタ120と指130の全吸収からフィルタでの光吸収を除去することによって、指130の特性による光115の光吸収を決定することができる。これは、処理ブロック331で示され

るよう、まずフィルタ行列の逆交換をもとめ、次に、処理ブロック330で示されているように、逆フィルタ行列と信号強度ベクトルとを掛け算することによってなされる。

図5は、指130での光吸収、フィルタ120での光吸収、指130とフィルタ120の両方での全体の光吸収間の関係を描いた図である。図5に描かれていくように、850nmから1350nmまでの波長の光が指130を透過することは、指130を透過する光の透過率をその光の波長の関数としてプロットされた、T(λ)で示されるスペクトル関数として表される。同様に、図5では、フィルタ120の選択された回転位置（例えば、Φ=0のとき0°に対応する）での光の透過率が波長の関数としてプロットされており、関数F(Φ、λ)として示される。最後に、図5では、指130とフィルタ120での光吸収の組み合わせ、即ち、コンポリューションが同じ波長に関して示されており、関数I(Φ)で表される。指透過率関数T(λ)と第1のフィルタ透過率関数F(Φ、λ)からI(Φ)を得るために、関数T(λ)とF(Φ、λ)の波長に対する光学的透過率を掛け算してI(Φ)を得る。従って、例えば、指130を透過する1050nmの波長の光の透過率は、約0.24%である。一方、Φ=0°での同じ波長の光がフィルタを透過する透過率は約80%である。そのため、波長1050nmでの関数I(Φ)で示されているように、指130とフィルタ120の両方を透過する全透過率は、およそ0.24%と80%を掛けた値、即ち、0.192%である。

関数I(Φ)とF(Φ、λ)は、それぞれ信号強度とフィルタ特性行列によっ

て表わすことができる。従って、

$$I(\phi) = F(\phi, \lambda) \times T(\lambda) \quad (3)$$

なので、 $I(\Phi)$ は、各回転位置の値 Φ に対する強度値を含む1列の行列（ベクトル）である。他方、 $F(\Phi, \lambda)$ は、 Φ の各値と λ の各値（図4 D参照）に対するフィルタ透過率係数値を含む2次元行列である。また、指130の光学的透

過率を示す関数 $T(\lambda)$ は、さまざまな波長 λ の各々に対する1列の行列で表すことができる。

本発明に係る1つの実施の形態では、フィルタ120はもとより指130のスペクトル特性を特徴づけるために、850 nmから1400 nmの範囲で16個の波長が選択される。特に、好適な実施の形態では、850、880、910、940、970、1000、1030、1060、1090、1120、1150、1200、1250、1300、1400 nmの波長がモニターされる。

上述の式(3)の行列構成は以下で示される。

式(4)で示されているように、信号強度行列 $I(\Phi)$ は、2次元フィルタ特性行列 $F(\Phi, \lambda)$ と1列の指特性行列 $T(\lambda)$ の積に等しい。この式では、2つの行列（即ち、 $I(\Phi)$ と $F(\Phi, \lambda)$ ）が与えられる。従って、以下で示される通常の逆行列と乗算の技術を用いることで、850 nmから1400 nmまでの間の16個の選択された波長に対する指130の光透過率特性を示す第3の行列 $T(\lambda)$ は、フィルタ特性行列の逆行列 $F^{-1}(\Phi, \lambda)$ と、信号強度行列 $I(\Phi)$ を単純に掛け算することによって得られる。

$$\begin{array}{ccc} I(\Phi) & F(\Phi, \lambda) & T(\lambda) \\ \left[\begin{array}{c} I_{\Phi 1} \\ I_{\Phi 2} \\ \vdots \\ I_{\Phi m} \end{array} \right] & = \left[\begin{array}{cccc} f_{\Phi 1 \lambda 1} & f_{\Phi 1 \lambda 2} & \cdots & f_{\Phi 1 \lambda n} \\ b_{\Phi 2 \lambda 1} & \ddots & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f_{\Phi m \lambda 1} & \cdots & \cdots & f_{\Phi m \lambda n} \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} t_{\lambda 1} \\ t_{\lambda 2} \\ \vdots \\ t_{\lambda n} \end{array} \right] \end{array} \quad (4)$$

$$T(\lambda) \quad F^{-1}(\phi, \lambda) \quad I(\phi)$$

$$\begin{bmatrix} t_{\lambda 1} \\ t_{\lambda 2} \\ \vdots \\ t_{\lambda N} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_{\phi 1 \lambda 1} & f_{\phi 2 \lambda 2} & f_{\phi 1 \lambda m} \\ f_{\phi 2 \lambda 1} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ f_{\phi m \lambda 1} & \cdots & f_{\phi m \lambda n} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} I_{\phi 1} \\ I_{\phi 2} \\ \vdots \\ I_{\phi m} \end{bmatrix} \quad (5)$$

従って、処理ブロック331で示されているように、フィルタ特性行列の逆行列 $F^{-1}(\phi, \lambda)$ が使われる。そして、処理ブロック330で、この逆行列は信号強度行列 $I(\phi)$ と乗算され、指特性行列、即ち、透過率ベクトル $T(\lambda)$ で表現された、指130の周波数応答を得る。

処理ブロック330で示されているように、透過率ベクトル $T(\lambda)$ (即ち、ここでは光学的周波数応答行列とも呼ばれる) が得られるとすぐに、透過率ベクトルの16個の選択された各波長について格納されたデジタル値が、実質的に対数関数から線形関数に変換される(処理ブロック335参照)。透過率ベクトル $T(\lambda)$ に格納された実対数値を線形値に変換する方法は、図8を参照して以下で詳細に説明される。

透過率ベクトルの線形化

透過率ベクトル $T(\lambda)$ は線形化され、信号に干渉するクロス変調を妨げる。透過率ベクトルを線形化することで、血流中のぶどう糖の光学的特性によらない、検出された光学的信号の特性を線形に減算することができる。従って、本発明に対応して使われる分析と線形化のシーケンスは、所望のぶどう糖信号を含む信号に干渉するクロス変調を妨げるためには非常に重要である。

透過率ベクトル $T(\lambda)$ を線形化する究極の目的は、誤差による経路長を削除することである。上述したように、媒体(例えば、指130)を透過する光の透過率強度は、媒体を透過する光の経路長と実質的に指數関数的関係をもつ。従って、異なる透過率特性が対応する経路長によって変わるため、ありうる透過率経

路長の各々に対する平均透過率強度値は、経路長とは無関係な透過率強度値では

ない。何故なら、経路長と透過率強度値間の関係が非線型性であるために幾つかの経路長はその他の経路長より加重されているので、より加重された経路での誤差が最終的な血糖濃度の出力値に含まれると判断される。光学的周波数応答行列を線形化することによって、経路長は各波長に線形の関係をもつようになるので、一連の線形方程式から経路長を減算することができる。透過率ベクトル $T(\lambda)$ の値が線形化されると、光学的密度を示すその線形行列は新たな名前 $D(\lambda)$ で代表される。

サブルーチンブロック 335 (図3) で示されているように、透過率ベクトルの値が線形化されると、この方法の制御は処理ブロック 340 に移る。ここでは、第一の発明によれば、指先 130 から体液を絞り出すために、おおきな圧力（即ち、患者の血圧より多少大きい圧力）がその指に加えられる。モニター処理でのこの工程は他の信号処理での工程と共に実行されない長いループ処理の一部であることを理解していただきたい。何故なら、光学的密度ベクトルから得られる連立方程式を解く各時間では静止が必要であるからである。従って、十分に長い期間、指に圧力が加えられることで、1つかそれ以上の連立方程式を解くことができる。その後、次の連立方程式を正確に解くための十分な期間に指が開放される。従って、信号処理工程より遅いペースで指先 130 に圧力が加えられるので、実際上の目的のために、その指先はその信号処理方法の各反復中に静止状態にある。血液によらない指の光学的特性を測定するために、指先 130 から体液が絞り出される。これによって、指先 130 の血液に依存しないその指の光学的特性に対応する、検出器 140 によって生成された電気信号の一部が取り除かれる。簡単に説明すると、指先 130 から体液を絞り出すことは、物理的圧力や他の手段を患者の指 130 に与えることを含み、それにより、指 130 から実質的に全血液を絞り出すことができる。この分野ではよく知られていることであるが、指 130 は血液だけでなく、骨、肉、皮膚、爪を含み、これらは全て光学的に光を吸収する。そのため、これらは透過率ベクトルで定義された吸収特性に貢献する。しかしながら、本発明の目的である血糖値を計算するために、指 130 の骨、肉、または他の非血液成分の光吸収特性を含むことは効果的ではない。これ

ら指の構成要素は、血糖値を調べるために使われるデータから取り除くべき人工物であると考えることができる。

指130の非血液成分であるこれらの人工物を取り除くために、指先130に対して大きな圧力が加えられる。指先130から血液を流れ出したり流れ込ませるために指130が物理的に変形させられるとき、血液が指先130から抜けたときの指先130の光透過率特性は、指先130に血液が流れているときの指先130の光透過率特性とは異なる。この違いは、だいたい血液の光透過率特性と追い出された他の体液に依存する。言い換えれば、血液で満たされた指先130の光学的特性は、血液が追い出された指先130の光透過率特性と、追い出された血液の光透過率特性の組み合わせである。従って、血液に指が満たされているときに光検出器140で生成された信号から、血液が指から追い出されたときに光検出器140で生成された信号を引くことによって、追い出された血液の光透過率特性を知ることができる。ここで、血液が完全に追い出される必要がないことが、以上の説明からわかるであろう。この方法で、指130の骨、肉、爪、皮膚による人工物が光検出器140で生成されたデジタル的に処理された信号から取り除かれる、即ち、追い出される。ここで、指先130から血液を絞り出す別の方法では、例えば、空中に患者の腕を上げることで重力が指130の血流を減少させることに注目すべきである。

図12は、本発明に係るスペクトル分析中に指130から体液を絞り出すために使うことができる装置の一例を示す。図12に示されているように、手にもたれた血糖モニタ1300は、光源110、レンズ117、二色性フィルタ120、検出器140（全て幻影で描かれている）を備える。指先130は指先130に圧力を与えるために使われるキャリパ加圧アーム1310の間に置かれる。図12では、ぶどう糖濃度を表示するディスプレイ1320も示されている。

特に好都合な実施の形態では、指先130とその中の血液の光学的特性に関する情報をさらに得るために、指先130がはっきりと撮動される。そのような実施の形態では、膨張可能なジャケット内に指先が置かれ、そのジャケットが比較的高い圧力に対して膨張することで指先130からほとんどの血液を押し出す。従って、この方法で、指先130を流れる血液による信号を100%近く変調す

ことができる。この高い変調により、指先130の血液による電気信号のS/N比が上がる。もちろん、この高い変調により指先の媒体を通る経路長が変わる可能性がある（指の厚みが変わるので）ことに注意すべきである。そのような経路長の変化を補正する必要があるかもしれない。

このため、本発明に係る1つの実施の形態では、第2の水係数値が血液係数行列（以後、A (λ , r) とする）に含まれる。ここで、rは血液成分行列を形成するために使われる血液成分の数である。この第2の水係数値は、指先での重要な変調時に指先を通る水の“濃さ（depth）”の変化を調べるために使われる。従って、第1の水の濃さは、指が押されないときの第1の係数を用いて計算される。一方、第2の水の濃さは、指が押されたときの第2の係数を用いて計算される。指先の水の濃さの変化は、指での経路長と実質的に同じである。そのため、水の濃さの変化を、経路長の変化を代表するものとして使うことができる。このため、指130の水に対する第1と第2の係数を選ばれたインターバルで使うことによって、変調したときの指130を通る経路長と変調しないときの指130を通る経路長間の割合を示す比率が得られる。

指先130の非血液人工物による信号特徴が抽出されると、処理ブロック345に示されているように、ぶどう糖と水以外の血液成分による光学的特性は、その光学的信号から抽出される。次に、血流中の水の血糖濃度値が調べられる。このことについては、さらに説明される。

処理ブロック345で示されているように、濃度行列は線形化された指周波数応答特性行列D (λ) と血液成分行列A (λ , r) から得られる（非血液信号特徴を抽出した後で）。ブロック347で示されるように、血液成分行列は、処理ブロック345で実行される処理へのデータ入力として与えられる。業界ではよく知られており、また上で簡単に説明されたが、幾つかの構成要素が合成されて光吸収する媒体を形成するとき、その合成された媒体の全体の光吸収と透過率特性を、媒体が含む異なる構成要素の各々の光学的特性から典型的に説明することができる。従って、例えば、もし媒体が水、油、アルコールで構成されているなら（これらは、説明を容易にする目的で使われる。これは、これらの要素が実際に不溶解性だからである）、媒体全体の光透過率性はペールランベルトの法則で

説明できる。この法則では、その媒体全体の光透過率性は、第1の構成要素（即ち、水）の光吸收特性と、第1の構成要素の濃度と、媒体を通る経路長との積と、第2の構成要素（即ち、油）の光吸收特性と、第2の構成要素の濃度と、媒体を通る経路長との積と、第3の構成要素（即ち、アルコール）の光吸收特性と、第3の構成要素の濃度と、媒体を通る経路長との積とを加算値である指数の合計に比例する。即ち、

$$I = I_o e^{[\alpha_w \cdot C_w \cdot PI + \alpha_o \cdot C_o \cdot PI + \alpha_A \cdot C_A \cdot PI]} \quad (6)$$

各物質にたいする光吸收係数が波長の関数として変化するので、一連の方程式は、媒体全体の光吸收特性を媒体の構成要素の関数として説明するために与えられている。従って、

I_o で両辺を割り、各辺の対数を取ることで、第1の波長 λ_1 に対しては、例えれば、次の方程式を与える。

$$\ln\left(\frac{I_{\lambda_1}}{I_o}\right) = \alpha_{1w} \cdot C_w \cdot PI + \alpha_{1o} \cdot C_o \cdot PI + \alpha_{1A} \cdot C_A \cdot PI \quad (8)$$

$$\begin{aligned} I_{\lambda_1} &= I_o e^{[\alpha_{1w} \cdot C_w \cdot PI + \alpha_{1o} \cdot C_o \cdot PI + \alpha_{1A} \cdot C_A \cdot PI]} \\ I_{\lambda_2} &= I_o e^{[\alpha_{2w} \cdot C_w \cdot PI + \alpha_{2o} \cdot C_o \cdot PI + \alpha_{2A} \cdot C_A \cdot PI]} \\ &\vdots &\vdots \\ I_{\lambda_N} &= I_o e^{[\alpha_{Nw} \cdot C_w \cdot PI + \alpha_{No} \cdot C_o \cdot PI + \alpha_{NA} \cdot C_A \cdot PI]} \end{aligned} \quad (7)$$

もし、血液成分の光透過率がペールランベルトの法則に完全に従ったならば、第1の対数は、上で示されているように、1組の線形方程式に帰着するだろう。こ

れらの方程式から、単純な行列演算を使って血液中のぶどう糖濃度を得ることができる。しかしながら、以下でさらに詳細に述べられるが、血流中に含まれる多数の構成要素の光学的特性は、単純に対数がとられた後の1組の線形方程式に帰

着しない。従って、本発明では、透過率ベクトル内の値似にたいして対数に近い演算を行い、次に2つの真の対数演算、即ち、別の実施の形態では別の対数に近い演算を行って、透過率ベクトルをより正確に線形化する工程を含む違うアプローチを検討した。ここで、いづれか一方の対数がとられる前にペールランベルトの法則の条件が満足されることを確実にするために、予備の線形化と補正を行う工程が上述の工程と共に使われることを理解していただきたい。さらに、もし第1の対数がとられた後に十分な線形の結果が得られないなら、第2の対数をとることは必要かもしれない。

2重（ダブル）の対数処理は、本発明の教訓に基づいて使われ、行列の形で記述される一連の線形方程式に到達する。この線形化処理は処理ブロック335でなされ、また、図8を参照して以下でより詳細に説明される。

ここで、透過率ベクトル $T(\lambda)$ は、一列の線形化された指スペクトル行列 $D(\lambda)$ として示される。従って、光の16個の選ばれた波長の各々に対して、線形化された光学的周波数応答行列 $D(\lambda)$ に対応するデジタル値がある。即ち、 $D(\lambda)$ は、波長 λ_1 における、指先130のための線形化された吸収係数を示す第1の値 D_{λ_1} と、波長 λ_2 における、指先130のための線形化された減衰係数を示す D_{λ_2} と、…、 D_{λ_n} までを備える。

上述されたように、ランベルトペールの方程式は、信号強度値と相関値間の関係を正確に表現するものではない。従って、透過率ベクトルの線形化では、“二重の対数”曲線フィッティング（あてはめ）処理を含む。この二重対数処理は、透過率ベクトル上で唯一実行される必要があるが、血液成分行列と濃度ベクトル上で実行されて一連の線形方程式を得る必要がある。従って、線形化された各信号強度値 $D(\lambda)$ は、吸収係数と、経路長と、血液中の構成要素の各濃度値間の積でモデル化される。線形化された信号強度行列 $D(\lambda)$ は、血液成分行列 $A(\lambda, r)$ と、その濃度と、経路長行列（以後、 $C(r)PL$ と表す）間の積として表現される。この表現は次の行列の形で示される。

$$D(\lambda) \quad A(\lambda, r) \quad C(r) \cdot PL$$

$$\begin{bmatrix} D\lambda_1 \\ D\lambda_2 \\ \vdots \\ D\lambda_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1r} \\ a_{21} & a_{22} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & \cdots & a_{nr} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C_1 PL \\ C_2 PL \\ \vdots \\ C_r PL \end{bmatrix} \quad (9)$$

ここで、PLは経路長であり、C₁, C₂, ..., C_rは第1の血液成分、第2の血液成分、…、最後の血液成分(rで示される)の濃度である。よく知られた行列演算技術に基づいて、濃度と経路長行列C(r)PLの積を示す行列は、線形化された光学的周波数応答行列と以下に示される血液成分行列A(λ, r)の逆行列の積をとることによって決定される。

$$C(r) \cdot PL \quad D(\lambda) \quad A^{-1}(\lambda, r)$$

$$\begin{bmatrix} C_1 PL \\ C_2 PL \\ \vdots \\ C_r PL \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D\lambda_1 \\ D\lambda_2 \\ \vdots \\ D\lambda_N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1r} \\ a_{21} & a_{22} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & \cdots & a_{nr} \end{bmatrix}^{-1} \quad (10)$$

処理ブロック345で示されるように、血液成分行列の逆変換A⁻¹(λ, r)は、線形化された光学的周波数応答行列と共に使われ、患者の血液中の異なる成分の係数を示す行列が得られる。

処理ブロック345で示されるように、その異なる血液成分の係数を示す行列が得られると、処理ブロック350で示されるように、ぶどう糖濃度と指130を通る経路長との積の、水の濃度に対する割合と、指130を通る経路長との積

が計算される。この割合は水に含まれるぶどう糖濃度であり、血流中のぶどう糖濃度と同じである。上述の方法は、何回かの繰り返し処理によって実行される。そのため、幾つかのぶどう糖濃度値が得られる。平均ぶどう糖濃度値を得るために

に、当業者によく知られている最小二乗解析法が使われ、処理ブロック355で示されているように、血糖濃度を示す線をプロットする。この値は、ディスプレイ（図12参照）に出力され、患者や血糖監視システム100のオペレータが読むことができる。この方法の制御は次に、処理ブロック355から最終ブロック360に移り、ここで、本発明に係る方法が完結する。

フィルタ特性行列と血液成分行列の導出

図4A-4Dは、図7と共に、血糖監視システム100の実行時前の初期化と較正を実行する本発明に基づいて用いられる方法をより詳細に描いた図である。この初期化／較正ルーチンが図7で描かれており、開始ブロック800からスタートする。開始ブロック800から処理ブロック810に制御が移る。

処理ブロック810-825では血糖成分行列A (λ 、 r) を得るために、また、処理ブロック830-845ではフィルタ特性行列を得るために本発明で使われる方法が示されている。しかしながら、ここで、図7で示される方法では、あたかも血液成分行列が構成され、次にフィルタ特性行列が構成されるように表現されているが、実際は、これらは平行に実行される独立手続きを示すものである。

上述されたが、異なる構成成分は、典型的には異なるスペクトル特性をもつ。即ち、異なる構成成分は、複数の異なる光波長にわたる光を多かれ少なかれ吸収する。従って、光の透過率が所定の物質に対する波長に対してプロットされると、物質のスペクトル記号と時々呼ばれるパターンが観測される。この記号は、さまざまな光波長に対する物質のスペクトル特性を定義する。

血液成分行列A (λ 、 r) を形成するために、血液の主成分が個々の成分に分解される。そして、これらの成分のスペクトル特性は波長に対してプロットされる。個々の成分の分離は、成分を実際に生体外で物理的に分離するか、個々の成分が注意深く制御されてさまざまな血液成分の濃度をモニターするための基準を提供する生体内臨床的テストによってなされる。本発明の実施の形態では、血液

成分行列を構成するために、850nmと1400nm間で16個の波長が使われる。従って、血液中の各成分、即ち、主成分に対して測定が行われ、16個の波長

の各々での吸収値を得る。

スペクトル吸収係数と呼ばれるこれら16個の値の各々は、血液成分行列A(λ 、r)の行を定義するために使われる。同様に、血液成分行列の各列は、特定の血液成分に対応するため、血液成分と同じ数の血液成分の列数がある。従って、もし“r”個の血液成分と“n”個の波長があり、この条件でそれらの成分の光学的特性が決定されるなら、血液成分行列は“n”行“r”列となる。

処理(アクティブ) ブロック810で示されているように、物理的に分離できる血液成分の場合、第1の成分(例えば、水)は異なる成分として、n個の波長(即ち、本発明の実施の形態では、16個の波長)の光が照射されて、これらの受け持ちの波長での水のスペクトル吸収係数が得られる。例えば、較正用のサンプルをこの場合使うことができる。次に、処理ブロック815に示されているように、第2の血液成分にn個の波長の光が照射されて、この第2の成分(例えば、酸化ヘモグロビン)のスペクトル吸収係数が得られる。これは、主血液成分の各々に対して、“r番目”的血液成分(例えば、水の中のぶどう糖)がn個の波長の光が照射されるまで繰り替えられて、最後の主血液成分のスペクトル吸収係数が得られる。

好適な実施の形態では、水と水に溶けたぶどう糖等の特定成分が生体外で測定される一方で、オキシヘモグロビンや還元ヘモグロビン等の他の血液成分は、生体内で正確に測定することが難しいために、生体外で測定される。さらに、生体外測定を行うために典型的に使われる非画像形成システムでは、光源と検出器が普及するはずであることに注目していただきたい。生体内／生体外測定が、概算のために使われ、上述の線形化処理が収束するまで繰り返し処理がこの概算値を用いて行われる。このように、r成分の各々に対してn個(例えば、本発明の実施の形態では16個)の吸収係数が得られる。本発明に係る一つの実施の形態によれば、それぞれ異なる成分であるぶどう糖、水、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビンのスペクトル特性が調べられる。さらに、血液成分行列中の第5の“成分”行が、散乱に影響される血液の吸収係数によって定義される。さらに第6

の成分が再び水である、第6の成分行を追加することもできる。この追加の成分

を使って、例えば、肉媒体に大きな物理的圧力をかけている期間の別々の時間に得られる経路長を二重に調べることができる。

当業者にとってよく知られているが、媒体に放射される光の透過率では、媒体での光波の散乱と反射が含まれる。この散乱により、事実上、媒体での経路長が伸びる。散乱による効果のうちの幾つかは、統計的にうまく決定されるので、散乱による吸収効果を、血流中の追加の成分として処理することができる。散乱する“成分”の“吸収”係数を、各成分の濃度がすでにわかっている光学的な媒体を光が透過することによって実験的に決定することができる。

主血液成分の全てが、注目の波長上で 850 nm から 1400 nm 間の 16 個の波長の各々に対して定義されると、血液成分行列が、各血液成分に対して得られたスペクトル吸収係数から得られる。従って、血液成分行列の第 1 列は、第 1 の血液成分（例えば、水）の、波長 λ_1 、 λ_2 、…、 λ_n それぞれに対する吸収係数を備える。血液成分行列の第 2 列は、第 2 の血液成分（例えば、酸化ヘモグロビン）の、波長 λ_1 、 λ_2 、…、 λ_n それぞれに対する吸収係数を備える。そして、血液成分行列の最後列は、最後の主血液成分の、選ばれた波長 λ_1 、 λ_2 、…、 λ_n に対する吸収係数を備える。

処理ブロック 830—845 では、図 4A—4D と共に、フィルタ特性行列を構成するための本発明に対応して使われる方法を示す。上述したように、フィルタ 120 は、フィルタディスク 120 上の異なる位置での異なる波長に対して異なる割合の放射光を反射・透過率する。このことは、図 4A—4C にはっきりと示されている。ここで、図 4A は、256 個のディスク回転位置の各々に対する、850 nm の波長の光の透過率値を示す。図 4A に示されているように、ディスク 120 が初期開始位置（即ち、 $\Phi = 0$ ）にあるとき、850 nm の波長の光がフィルタ 120 を通過するときの透過率値は約 10 % である。一方、ディスク 120 が回転して、 $\Phi = 32$ になるとき、850 nm の波長の光がフィルタ 120 を通過するときの透過率値は約 25 % である。再びディスクの回転位置が $\Phi = 128$ と $\Phi = 160$ の間にあるとき、850 nm の波長の光がフィルタ 120 を通過するときの透過率値は約 75 % である。従って、 $\lambda = 850 \text{ nm}$ に対する光透過率値は

、図4Aに示されているように、ディスク120の256個所の回転位置で全体的に特徴づけられる。

図4Bでは、1150nmの光の光学的透過率特性をディスク120の同じ256個所の回転位置について示す。同様に、図4Cでは、1350nmの光がディスク120を通過するときの光学的透過率特性を、ディスク120の256個所の回転位置に関して示す。本発明の1つの実体的な実施の形態では、フィルタ120の光学的透過率特性が、256個所の回転位置での、850nmと1400nm間の16個の各波長に関して示されている。

従って、これらの測定から、フィルタ特性行列を図4Dに示すように構成できる。図4Dに示されるフィルタ特性行列F(Φ, λ)は、256行16列である。フィルタ特性行列の各列は、所定の波長に関してディスク120での256個所の回転位置の各々におけるディスク120のスペクトル吸収特性である。

図4Dに示されているフィルタ特性行列を構成するために、フィルタ120は、第1の回転位置で16個の各波長の光が照射され、処理ブロック830に示されているように、その16個の各波長に対するスペクトル吸収係数が得られる。スペクトル吸収係数が、処理ブロック830で示されているように、第1の回転位置に対して決定されるとすぐに、そのフィルタは第2の回転位置（即ち、Φ=1）で16個の選ばれた波長の光が照射され、処理ブロック835に示されているように、第2の回転位置に対するスペクトル吸収係数が得られる。この方法は、ディスク120での可能な各回転位置に対して実行され、その実行は、処理ブロック840に示されているように、ディスクフィルタ120での“第m番目”または最後の回転位置（即ち、位置256）で16個の選ばれた波長の光がそのフィルタに照射されるまで続けられ、最後の回転位置に対するスペクトル吸収係数が得られる。1つの好適な実施の形態では、ステップモータが使われるため、回転位置がディスク120の各回転で正確である。もちろん、位相ディザが最小化されて256中の1個所でのものより小さくなるならば、突極をもち一定の速度で動作するコンピュータディスクモーターを使うことができる。

一旦、スペクトル吸収係数が、ディスク120の256個所の回転位置全部で、16個の波長全部に関して得られると、処理ブロック845に示されているよ

うに、行の様々な血液成分に対応する係数と列の透過率光の波長を配置することによってフィルタ特性行列が構成される。一旦、フィルタ特性行列と血液成分行列が構成されると、そのシステムは所定の処理に対する必要条件をもつ。

溶媒による効果

幾つかの要素が混ざり光学的媒体の構成要素を形成するとき、ペールランベルトの法則で述べられているように、媒体の光透過率特性と光吸収特性は媒体中の各構成要素の光透過率特性と光吸収特性に関連することは典型的なケースであっても、特定の孤立したケースでは当てはまらないことがわかっている。特に、水に溶かすためにぶどう糖が水と混ぜられるとき、ペールランベルトの法則によれば、ぶどう糖と水の組み合わせによる光学的特性は個々のぶどう糖と水の光学的特性とは相関がない。実際、ぶどう糖が水に溶かされると、そのぶどう糖溶液はぶどう糖の入っていない水よりも、特定の波長に関して低い吸収性（即ち、より高い透過性）をもつことが知られている。

光信号検出と処理によって血糖濃度をモニターする過去のシステムでは、以前は血液の分光学を含む用途では認識されていなかったこの溶媒による効果は、実際の血糖濃度のかなりの不正確さとその検出を原因としていた。従って、本発明からの教唆によれば、溶媒の効果による不正確さと非線形性を補償するために、スペクトル変調が血液成分行列 $A(\lambda, r)$ とフィルタ特性行列 $F(\phi, \lambda)$ の両方に対してなされる。

具体的には、血液成分行列は、分離した物質としてのぶどう糖よりも、むしろ水に溶けたぶどう糖の吸収係数を備える。スケール因子は約 $\log(-\log T_{w_0}) - (\log(-\log T_w))$ に等しく、このため、水に溶けたぶどう糖の吸収係数が水の吸収係数とは異なる。ここで、 T_{w_0} は、水に溶けたぶどう糖を含む水の透過率であり、また、 T_w 、純粋な水の透過率である。

さらに、モニターされる波長（フィルタ特性行列を定義する）は、ぶどう糖／水の混合において予想されるものと違うものが選ばれる。これは、溶媒の効果が血液成分の最大吸収周波数を小さくシフトさせるからである。例えば、別のエージェントとして動作するぶどう糖と水はそれぞれ、1070 nm と 975 nm の波長に吸収最大値をもつ。しかしながら、溶媒の効果により、ぶどう糖を含む水は約

960 nmに1つの吸収最大値をもつ。

波長の関数としての純粋な水の吸収特性は、ぶどう糖が溶解した水の吸収特性と異なるため、この吸収特性の違いを、血流中の水に溶解したぶどう糖の吸収係数を測定するために使うことができる。図11で示されているように、ぶどう糖が溶解した水は、約960 nm、1145 nm、1380 nmにおいて、純粋な水よりかなり低い吸収値をもつ。他方、純粋な水は、約1060 nmにおいて、ぶどう糖が溶解した水よりかなり低い吸収値をもち、約1000 nm、1100 nm、1230 nmの波長において、それらの両方が実質的に同じ吸収値をもつことが観測されている。ここで、図11の影付けされた領域での曲線の値が溶媒の効果に依存するため、通常の分光学上の応用では期待されないことに注意すべきである。純粋な水とぶどう糖を含む水間の差値は、ピーク波長（即ち、960、1060、1145等）において、ぶどう糖濃度の関数として変わる。純粋な水と、ぶどう糖を含む水の両方に対して実質的に基準線と吸収性が同じである波長を用いることで、水に溶解したぶどう糖の吸収係数を決定するためのスケーリング因子を決めることができる。従って、本発明によれば、溶媒の効果を認識して、血糖値をより正確に測定でき、また、もし1060 nmの波長（即ち、最小）を使って、960 nmと1145 nmの波長（即ち、最大）における差値を広げるならば、感度をより上げることができる。

光学的周波数応答行列の線形化の方法

図6A-6Cは、図8と共に、透過率ベクトルT (λ) 中の値を線形化する本発明に基づき使われる方法を描いた図である。図6Aで示されているように、特定の波長（異なる経路長P1, P2等を代表する各曲線）での放射光の透過率が、吸収係数と、放射光が通過する光学的媒体の濃度間の積に対してプロットされている。従って、図6Aの曲線は、媒体の所定の経路長で透過する光の量と媒体内の所定の要素の濃度間の関係を示す。合計で8本の曲線が図6Aのグラフに示されており、各曲線は媒体を通過する光の異なる波長（例えば、P1, P2, …, P8）を示す。

当業者にはよく知られているが、指130等の光学的媒体を通過する幾つかの放射光は、実質的に散乱せずに媒体をすぐに透過するので、放射光の一部によっ

て観察される経路長は、指の厚みとほぼ同じである。しかしながら、他のケースでは、放射光は媒体内で散乱するので、放射光のその一部によって観察される有効経路長は光学的媒体の厚みより実質的に長い。指130等の光学的媒体で観察される平均経路長が典型的には指130の厚みより3倍から5倍長いことがわかっている。どの所定の経路長でも、媒体に含まれる要素の濃度と媒体の光学的特性間の関係が同じであることに帰着することを確実にするために、指130等の光学的媒体を通る放射光の幾つかの経路長間に線形の関係が存在することは重要である。もし線形の関係がさまざまな経路長に対して存在しないならば、1組の線形方程式を得ることができず、また、行列方程式から得られる解は正確ではない。

図6Aに示されているように、光学的媒体を通る放射光の幾つかの経路長間に線形の関係が存在しない。むしろ、図6Aで描かれている8本の曲線の各々は、光学的媒体での透過%と、媒体の吸収係数と媒体内の物質の濃度との積との間に対数の関係を示す。この非線形性のために、代表的な平均スペクトルは得られない（即ち、実質的に経路長依存しないスペクトルである）。例えば、2倍長い経路の信号を1000倍減衰させると、平均としてのその合計は取るに足らぬものとなる。

もし、媒体の特性が（例えば、図6Aで描かれた曲線が完全な指數関数的であれば）ペールランベルトの法則を正確に保持するようなものであれば、単純なアルゴリズムを使って、1組の線形方程式に対する透過率ベクトル $T(\lambda)$ を減らすことができる。しかしながら、レイリーの散乱と指130に含まれる多数の構成要素のために、指を通過する放射光の強度は、ペールランベルトの法則を厳密に適用した場合とは関係がない。このことは、図6Aの曲線601で示されており、透過率と、吸収、濃度、経路長間の積との間の事実上の非指數関数的関係を表す。曲線601と理想化された指數関数曲線1との間の差は、図6Aの影付けされた領域で示される。

図6Aに示されているような、透過%と、吸収、濃度、経路間の積との間の関係をもっと線形の関係に変形するために、複数の実透過率ベクトルに3次曲線が当てはめられ、図6Aに描かれている指數間数的曲線にそれらを適応させる。こ

のことは、透過率の対数をとることに近い。即ち、3次のフィッティング（あてはめ）方程式が使われて、曲線601を、例えば、指數関数的曲線1に適応させる。従って、この3次のフィッティングは、これ以後“近対数”と呼ぶことにする。選ばれた領域で、対数曲線に似ている、即ち、対数曲線に接近させるために、3次方程式が定義される。透過率ベクトルT(λ)内の値の間の関係は、典型的には対数に近いので、この近対数（即ち、3次の）方程式が対数の代わりに使われ、透過率ベクトルT(λ)内の値をより正確に線形化する。もちろん、4次またはそれ以上の次数の方程式が使われ、透過率ベクトルT(λ)内の値をより正確に線形化することもできることを理解していただきたい。本発明に係る1つの好都合な実施の形態では、大人の指の透過率に対する近対数方程式を実験的に決定した結果、

$$OD = -2.8088 * T^3 + 4.7801 * T^2 - 3.4215 * T + 1.1289$$

となり、代表的にはT=0からT=1までの範囲で適用できる。上記の近対数方程式の係数に対する正確な値は適用対象ごとに変わるため、多くのテストサンプルによる経験的方程式を使って所定の適用対象に対する方程式を正確に定義することができる。

一旦、上述の透過率に近対数を用いると、透過率の近対数と、吸収係数と光学的媒体内の構成要素の濃度の積との間の関係は、実質的に指數関数的である。従って、結果のベクトル値の対数をとることで、図6Bで描かれた各曲線上の値の間に線形の関係があることがわかる。図6Bに示された、透過率の近対数と、吸収係数と濃度の積との間の関係が線形であっても、異なる経路長に対応する線の傾きは、多かれ少なかれ経路長(P1, P2, ..., P8)に依存する。従って、異なる関係が、透過率の近対数と、吸収係数と媒体の経路長に依存する濃度の積との間に存在する。従って、経路長は、実質的に同一の結果に帰着しない。即ち、経路長不变の1組の線形方程式はまだ構成されていない。経路長の偶発的違い（即ち、変換されたT(λ)行列内の値の非線形性）による誤差を回避するために、補正された透過率と、吸収係数と濃度の積の両方に対して第2の対数（これ以後、第2対数と呼ぶ）をとる。ここで、具体的な用途で必要とされる近対数のフィッティングを対数の代わりに使うことで、ほとんど線形な値を得ること

ができることを理解すべきである。

図6Cには、第2対数をとることによる効果が描かれている。図6Cに示されているように、異なる経路長を代表する各線は平行であるため、これらの各線は、透過率の二重（ダブル）対数に対する関係と同等である、吸収係数と濃度の積の対数に対する関係をもつ。即ち、結果の線形化された光学的周波数応答行列D(λ)内の値は全て線形の関係にあるため、図6Cに示されている各曲線から、1組の線形方程式を得ることができる。最後に、経路長に関連する全情報は、図6Cの曲線を回転させることによって取り除かれるため、曲線はX軸（不図示）に平行である。

光学的周波数応答行列を線形化する方法が、図8のフローチャートに簡潔に示されている。図8に示されているように、開始ブロック900から処理ブロック905に制御が移り、ここで、実行時前に実験的に決められた定（固定）係数を用いて、線形化処理が始まる。患者から十分なデータが集められるとすぐに、最小の透過率の分散が得られることを調べるために（指130の圧迫（加圧）動作に依存する）、この方法の制御は、処理ブロック910に移り、ここで、光学的周波数応答行列に対する近対数の3次曲線のフィッティングが行われる。従って、透過率ベクトルT(λ)内の各値は次の3次方程式：

$$OD = -2.8088 * T^3 + 4.7801 * T^2 - 3.4215 * T + 1.1289$$

の“T”に代入され、新しい指数行列を構成する。

光学的周波数応答行列に対して近対数をとるとすぐに、処理ブロック920に示されているように変換されたベクトル値に対して第1の対数をとる。第1の対数の処理結果、図6Bに示されている互いに関連する値をもつ行列が得られる。

光学的周波数応答行列に対して第2対数をとると、処理ブロック930で示されるように、図6Cに示された関係になる。即ち、図6Bの値を定義する行列内の各値に対して対数をとり、1組の線形の値を得る。

処理ブロック940で示されているように、線形化された値に対して最小二乗法による解析を行い、行列で定義された線（図6C参照）が最大限平行であるかどうかを調べる。即ち、線の傾きが計算されて、計算された傾き間の差の二乗の総和によって、それらの線が平行であるかどうかを判定する。曲線フィッティング

グ方程式の係数を変える処理を含む繰り返し処理が行われ、線は最大限平行であるかどうか、即ち、実行可能なぶどう糖の測定を行うために少なくとも十分に平行であるかどうかを判定する。

従って、決定ブロック950で示されているように、線が平行かどうかを判定するテストが行われる。もし線が平行でないなら、制御は処理ブロック955に移り、ここで、3次のフィッティング方程式の係数値が調整される。一つの実施の形態では、調整ルーチンを連続的に繰り返す（即ち、ブロック950からブロック955に入る各タイミングで）間に、例えば、追加された定数から始まるある係数値が、一定の増加割合で増やされるか、または減らされる。制御は次に処理ブロック910に戻り、修正された3次のフィッティング方程式をそのベクトルの値に適用する。その処理は繰り返され、新たな線の平行性が示される。もし線がより平行であるなら、同じ係数がさらに同じ増加割合かまたはより小さな増加割合で同じ方向に調整される。これは、線がこれ以上平行にならなくなるまで続けられる。もし線が調整しても平行にならないと判断されると、同じ係数が逆方向に調整される（即ち、もし調整された係数を始めに増加したなら、次には減らされる）。これは、係数を継続して調整しているとき線の平行性の変化が比較的小さくなつたと観測されるまで繰り返される。次の係数（例えば、第1次の項の係数）を同じ手順で調整する。この処理が各係数に対して繰り返されたなら、決定ブロック950では、線形化されたベクトルによって定義される線の平行性がぶどう糖の測定を実行するには十分であるかどうかを調べる。

好適な実施の形態では、図6Cの測定された線の平行性に基づいて、ぶどう糖であることの確実性の指標を与える。この確実性は、例えば、ディスプレイのスクリーン（図12）にぶどう糖の測定値とともに表示される。もし、決定ブロック950で測定が実行可能でないと判断されると、エラー信号が、例えば、警告光によって生成し、新たな一連の測定を行ってベクトル内の非実行可能な値と置き換える。

処理ブロック960で示されているように、光学強ベクトルが線形化されるとすぐに、線形化された光学的周波数応答行列D（λ）が構成される。制御は次に終了ブロック970に移る。

全体の信号の流れ

図9は、光信号処理によって血糖濃度を測定する本発明に係る技術に基づいて用いられたデータの流れ全体を示す絵画的な図である。図9に示されているように、光源110は光115を出力し、その光はレンズ117とフィルタ120を通過して、フィルタ処理された放射光125が得られる。

ブロック1005に示されているように、信号強度行列1000はフィルタ特性行列1010の逆行列と乗算される。図9に示されているように、フィルタ特性行列1010は、図4A-4Dと図7を参照して上述されたフィルタ120を分析することによって得られる。フィルタ特性行列1010の逆変換が信号強度ベクトル1000と乗算されて、光学的周波数応答行列、即ち、透過ベクトル1015を得る。光学的周波数応答行列1015は次に、図6A-6Bと図8を参照して上述されたように、線形化され、線形化された信号強度行列、即ち、線形化された光密度ベクトル1020を得る。

表1025で示される水、ぶどう糖、酸化ヘモグロビン、散乱のスペクトル特性が使われ、血液成分行列1030を構成する。血液成分行列1030の逆行列を使うことで、ブロック1040で示される逆血液成分行列を得ることができる。逆血液成分行列は信号強度行列1020と乗算され、血液濃度と経路長ベクトル1045の積を得る。

ブロック1050に示されるように、ぶどう糖濃度と経路長の積を示すベクトル1045の要素と、水濃度と経路長の積を示すベクトル1045の間の比がとられる。この比は、血糖に等しい、水中のぶどう糖濃度に帰着し、ぶどう糖濃度を示すデータ値として出力される。

光学フィルタの製造方法

図10は、光学フィルタ120を製造する本発明に基づいて使われる一般的方法を描いた図である。ここで、はじめに、このような光学フィルタを構築するために使われる従来の方法では、円状の物体をレイアウトし、次に、基板が均一の速度で回転しているときに円状基板の表面上のコーティングの厚みを選択的に増やしていくことに注意すべきである。

フィルタ1500が回転中に螺旋構造を形成して厚みを増やすコーティング層

1502、1504、1506等を有するフィルタ1500が図13に示されている。もちろん、図1に示されたコーティング厚が説明を容易にするために誇張されていることが理解されるべきである。この光学的コーティング方法は、実質的に円状の基板の全周囲で実行されるので、コーティングされた基板が回転するとき、光学的コーティングの厚みは回転中に増え、最後の1回転で急に最も厚いコーティングから最も薄いコーティングに戻る。

しかしながら、この光学コーティング方法では高い精密性が必要とされるため、非常に高価となる。さらに、大量生産のために1シート上に複数のディスクをレイアウトすることができないので、これらのフィルタの製造は典型的には1枚ずつなされる。

本発明に係る製造方法によれば、平らな基板1100に、厚みを増す光学的コーティングがなされて、くさび形のコーティング層1110が形成される。もちろん、本発明を明確に説明するために光学的コーティング1110の厚みが誇張されており、実際の用途では、光学層1110の厚みは約1.66マイクロメータから約3.33マイクロメータに変わり、約2.35マイクロメータの平均厚となる。これらの厚みはおよその値であり、その層の材料の屈折率によって変わること。

この方法によって、最小数の光学的コーティング層を堆積させることができる。1つの好適な実施の形態では、所望の分解能を得るにはたった17枚の層が必要である。一つの実施の形態では、高い(2.20)屈折率と低い(1.48)屈折率を交互にもつ層がその基板上に堆積される。本発明に係る製造方法によつて、他のもっと費用のかかる手順に比べて、より不完全なフィルタが得られるが、その不完全さは上述の信号処理に適合するものである。例えば、従来のフィルタは、典型的には一回に一周波帯をバスさせる一方で、好適な実施の形態のフィルタは複数の帯域をバスさせる。これは、本発明に係る信号処理によって説明がつく。

光学層1110が基板1110に適応されると、円柱部1120が、基板1110とともに光学層1110によって形成されたくさび形スラブから切り取られる。円柱形の開口が円柱部1120の中心に形成され、フィルタ120を形成す

る。引き続いて、黄銅ストリップ122等の光学的に不透明なストリップが光学フィルタディスク120の一部に形成される。

上述の説明は、本発明の基本的な一面の理解を容易にするようになされている。しかしながら、この方法では、はじめに実際に基板をカットして軸付きのディスクを作る処理があることを理解していただきたい。これ以後、ディスクがまだ正方形であるかのように、光学コーティングがそのディスクに適用されるので、余分なものは真空タンク内でディスクを支持する台座上に落ちる。このように、図10で示されているディスク120の表面上にくさび形が形成される。

1つの好都合な実施の形態でのフィルタ120の製造仕様を以下に示す。

サイズ：20mm幅×20mm波長スパン、線形多層コーティング

基板：中央に7.5mmの軸穴をもつ、25mmのODガラスディスク

波長：700-1400nm

1/2 BW：50-200nm、帯域は反復可能

プロッキング：なし

環境：凝結する湿度に耐える、0-70c

20nmの帯域境界を識別するために、通過帯域境界が作られる。

その通過帯域は、 400cm^{-1} の間隔のウインドー、即ち、17-18の周期の狭いウインドー内で反復可能である。通過帯域の中心での透過率は100%である。そして、通過帯域間の領域では約100%反射する。

そのウインドー外の遮断の必要条件は、重大ではない。RG660, RG700等の吸収物質、即ち、帯域境界物質や半導体や、 7100cm^{-1} 以下のガラスで見つかったO-H帯域によって、それは限定される。

200cm^{-1} 近辺の波番号の帯域を1つかそれ以上の帯域境界で分解する能力だけがコストを制限する。本システムはフィルタディスクを1年に1000から10000個製造するコストを慎重に取り扱う。

本発明の実施の形態の特徴

好適には、フィルタは、 $8000\text{cm}^{-1}-11000\text{cm}^{-1}$ 、即ち、約 910cm^{-1} - 1250nm より狭いウインドーをもたない。その帯域幅は 200cm^{-1} より広く好都合であり、その帯域境界は 200cm^{-1} より狭く好都合である。主帯域の最大

透過率は、約80%で好都合である。そして、最小透過率は、約20%未満で好都合である。他の帯域は各ユニットで反復可能であるべきである。しかしながら、もしそうでないなら、較正用ROMをDSPに対応して使い、個々のフィルタの初期較正を行う。

機械的な限界とその特性

線形フィルタは、最低9mm、最大45mmの半径で中心をもつ開口で、1mmから3mmの直径のクリア(clear)開口をもち、0.12から0.40の開口数を備え、その中心回りを4800RPM未満の回転で好都合である。回転するフィルタの環状領域を光が通過するため、波長が線形に配置されていても、波長の正弦波・スキャンが起こる。

動的平衡を保ち、揺乱を小さくするために、線形フィルタは環状基板上に配置される。その中心は光学的には使われないので、標準直径の軸を入れる穴が好適である。本発明に係るハードウエアのほとんどが、0.50000 -0.000, +0.0005"か、7.5 -0.0 +0.1mmのいずれか一方の直径を用いる。小さいフィルタでは、例えば、コーティングされていない面に接続する20mmの直径が考えられる。フィルタの台(mount)はスポークをもたない、即ち、別の光経路中で構造的に干渉しない。

ガラス上のコーティングの初期の光学-機械的アラインメントは、0.5mm以上では重要ではないため、電子的に達成できる。その端や中心に配置されたアラインメントにマークをつけることが望まれる。

データ処理の全シーケンス

次に、検出器140で検出されたデータ信号を処理するために使われる一連の工程の概要を説明する。上述したように、信号処理のシーケンスは、患者の血糖値を正確に計測するためには非常に重要である。適切なシーケンスを使っていなき従来のシステムでは、多くの信号処理とその分析が無駄となっていた。

計器システム

光源と指の透過特性から信号の生成が始まる。ぶどう糖センサが透過率光を受信することから始まり、所望のパラメータのみが左に残されるまでその信号に基づく逆処理(逆演算)を実行する。その逆処理は数学的な分析関数の逆関数では

なく、数値的に等価であることに注意されたい。各処理は、信号とノイズをコンポルビング（たたみ込み）、言い換えれば、混合することなしに、データを再構成する特定の変換処理である。その信号の情報量は、どの段階においても減される、即ち、改悪されるべきではない。多くの分光装置ではこの基準を落としている。従って、本システム設計では、信号処理を悪化させない明瞭な目的をもち、適切な秩序をもたらすことによってこの分野ではユニークであることを意図している。

1. 変換器の信号のテスト

信号とノイズを分類：モデル境界と相関のある同期信号は、決定論的（同じ自己相関特性のある）と確率論的（ガウシアン以外の自己相関特性がないランダムに加えられたノイズ）である。

具体的には、新たに受けとった各スペクトルは、分類器（クラシファイヤ）が新たなノイズ分布、即ち、15個の非ゼロの波長の相関行列の中で大きな変化（統計的テストによって検出される）を検出するまで、データ行列ブロックに追加される。変化が起こると、それは、指130が新たな位置に移ったか、または、新たな指が挿入されたか、あるいは、新たな患者が光経路中にいることを示す。もし、ブロック行列代数学が使われると、この変化のときに、本システムは古いブロックに加えることをやめ、新しいブロックの生成を開始して、少なくとも15サンプルの期間、データセットに対して統計的テストを実行する。

もし、再帰的方法が使われると、分類器がサンプルの変化を検出したとき、ノイズが、設定された統計的限界まで増大する、即ち、ブロックが最小数のサンプル（代表的には、分解された波長数15または16に等しい）を受け取るまで、再帰時定数（サンプル数）は短くされる。

ぶどう糖センサーとコンピュータによって表示された答えの各々は、（可変長の）一ブロック、即ち、再帰的プロセスの時定数によって設定された長さのブロックの結果である。患者が指の位置や指や患者自身を変えるときはいつでも、本システムはその変化を観察し、ぶどう糖濃度を含むパラメータについての新たな計算を開始する。従って、患者と医者は、特性が変化して本装置が新しいデータを生成するときを知ることで、読み取った情報に信頼をもつことができる。同時

に、患者へのこのフィードバックは、必要な分析期間中患者がじっとしていることを促す。現在の S/N 比と、患者がじっとしていると期待される期間を考慮すると、分析時間は 3—30 秒のオーダであるべきである。それが連続的なモニターとして使われる場合は、より長い安定期間を利用でき、典型的にはその平均は 30—180 秒のオーダになる。

2. 電気的ノイズの除去

第 1 の線形処理を実行して、電気的ノイズを除去する： 即ち、線形干渉・平均ランダムノイズを引く。

決定論的ノイズが適合され、それが分解しにくい周期的な形態と位相をもつために、引き算することができる。先駆情報のモデル信号が第 1 の近似値となり、処理開始時に適応フィルタ、即ち、再帰的フィルタにロードされ、そして、インパルス性ノイズ、即ち、過渡的ノイズから信号を推定するために使われる。これはローパスフィルタの一般的構成であるが、心拍ベクトル（例えば、1 平均脈拍区間での心臓収縮期の形状、重拍期の形状、弛緩期の形状のベクトルである心拍血量記録（圧力、堆積に等しい）波形）中の全波形の平均をとる特性をもつ。

検出器 140 では、周囲光、60 Hz、120 Hz 等の電源ラインノイズ、静電場、磁場、電磁波が、患者の指を通してくる信号の光子に加えられる。これらのノイズは、非線形の段階になる前にフィルタ処理されるか、差し引かれるか、ゼロに平均化される。

全ての線形の関係が取り除かれると、非線型の関係だけが残る。次の処理は、非線形変換である。次に、線形処理が再び実行される。最後の工程では、あるパラメータの線形出力がなされる。そして、それに先行する工程では一連の線形化処理を行い、次に干渉とノイズから信号を見つけるために線形処理を行う。

業界標準では光源搬送波変調を用いて、60, 120 Hz (米国以外では 50, 100) を除去し、その搬送波回りで狭帯域のフィルタ処理を行う。そのような周波数フィルタは位相ノイズを取り除かない。位相が一致した最も合うモデルを直接差し引くことにより、周囲の干渉を取り除くことができる。

3. 線形解を求める

線形化、対数変換：本処理の目的は、所望の信号だけが残されるまで、一連の

加算されたノイズや乗算されたノイズや歪ませるノイズから所望の信号を直交（統計的独立化、規格化、非相関化）させることである。

もし、その信号が線形でなければ、その信号は、その逆関数に対して複数の値を取ることがある。ここでは、どんな処理、即ち、どんなプロセスでも解を識別することができない。

4. 線形代数

線形データを行列代数演算する： 線形関係と、固定の信号分布とノイズ分布の仮定が全て満足された後で、標準分光学的行列の代数学的な解が使われる。

5. 生理学的信号をテスト

エラー検出を行う： 振幅、周波数境界を調べ、これらを先駆の干渉と関連づけて、信号／ノイズの分類を続ける。

6. フィードバック

分類、線形化、生理学的ノイズにフィードバックさせる： 線形干渉を差し引き、ランダムノイズを平均化する。

7. フィードフォワード

臨床アルゴリズムを適用し、推定パラメータを生成する。

8. 臨床限界のテスト、警報

指130を光経路中で定義する。大きく散乱吸光（典型的には、約30dB損失／10mmが観測される）する水が主成分であるかどうかテストし、脈拍をチェックし、前の記録と関連づけて患者と患者の指の特性を認識する。“健康な指でない”やそれと同様などを表示するが、先駆物質を用いて較正を行うことができる所以処理を止めない。もし、普通でない相関や信号があると、テストとユーザに信頼を与えるために、増加する数の予備パラメータを表示する。

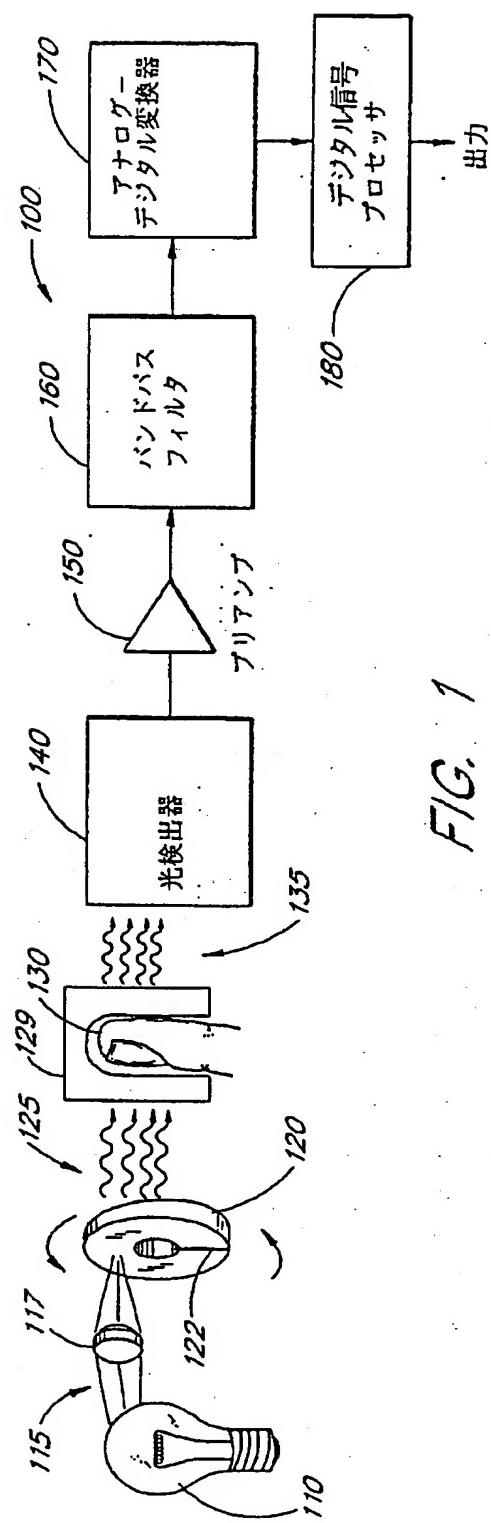
9. I/O、コマンド、臨床データ、ディスプレイ、記録

ここでは、入力キー、入力データ、出力フォーマットについて説明する。ぶどう糖と、その他のパラメータと現在に至る記録が入力される。また、他の実施の形態では、診断、推定、処方箋毎の指示等を入力する必要がある。糖尿病性合併症対照実験（D C C T）からの教唆等の糖尿病食を管理するために必要とされる全臨床データが結局プログラムに組み込まれる。このデータがパーソナルコンピ

ュータ内にプログラムされることにより、センサー用コンピュータを最小にすることができる。

本発明に係る好適な実施の形態についてこれまで説明してきたが、本発明のさまざまな変更と変形は、本発明の精神から離れることはないと当業者は理解できるであろう。例えば、本発明の原理と方法が使われて、わずかな分子を血流中から検出することができる（例えば、麻薬テスト等）。さらに、十分正確な1つの近対数方程式を使って、光学的周波数応答行列を線形化することができる。従って、本発明の範囲は、添付の請求項の範囲によってのみ限定される。

【図1】



【図2】

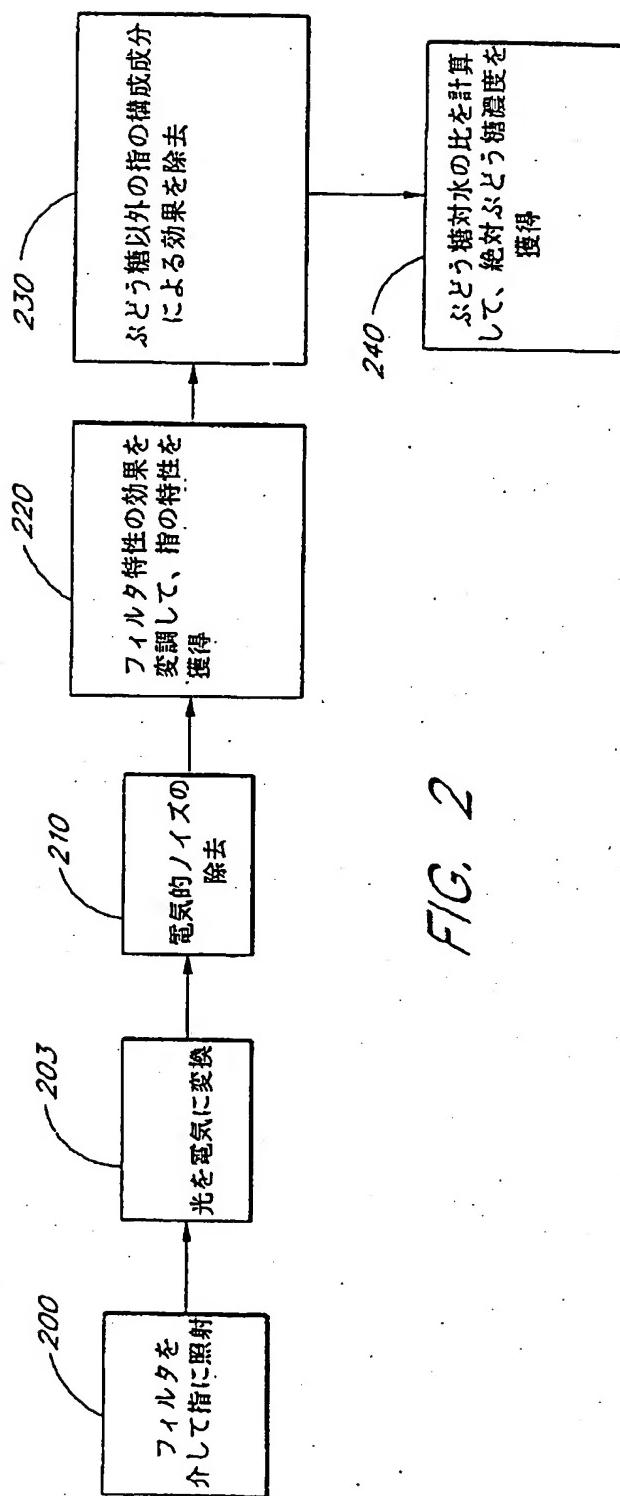
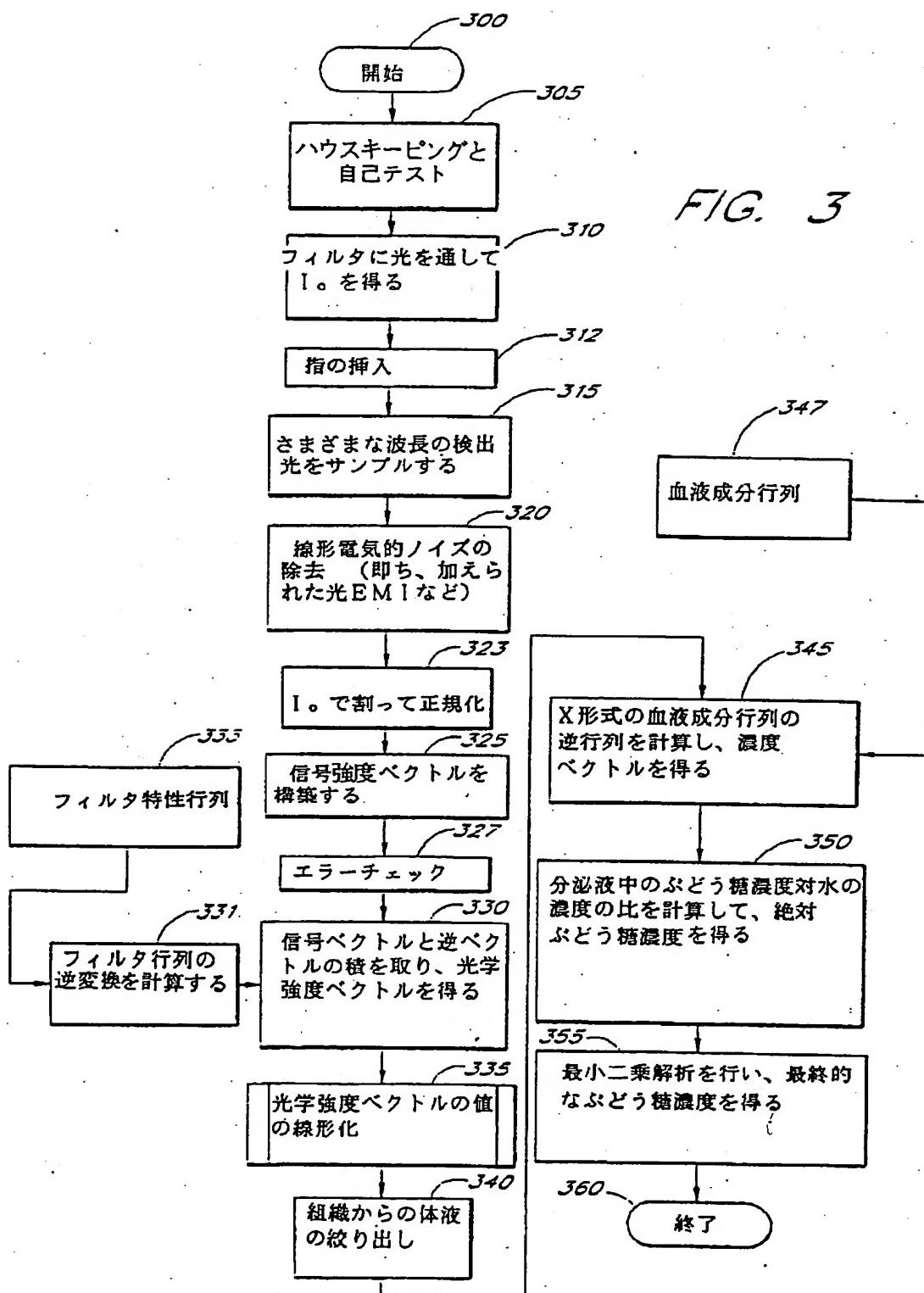
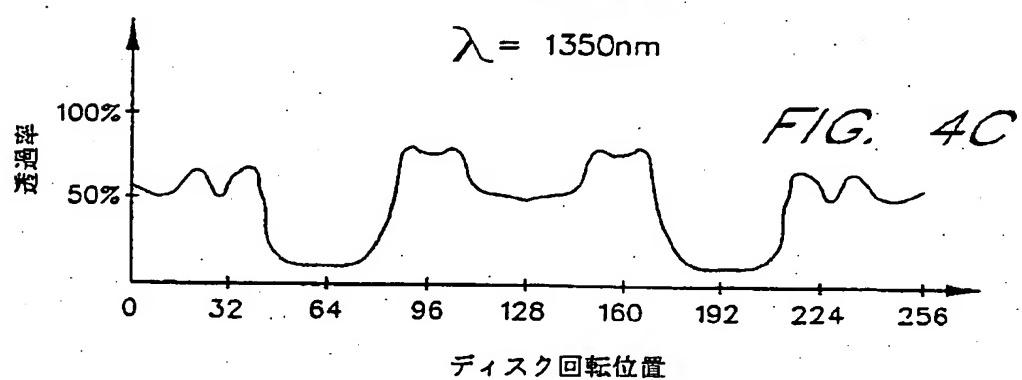
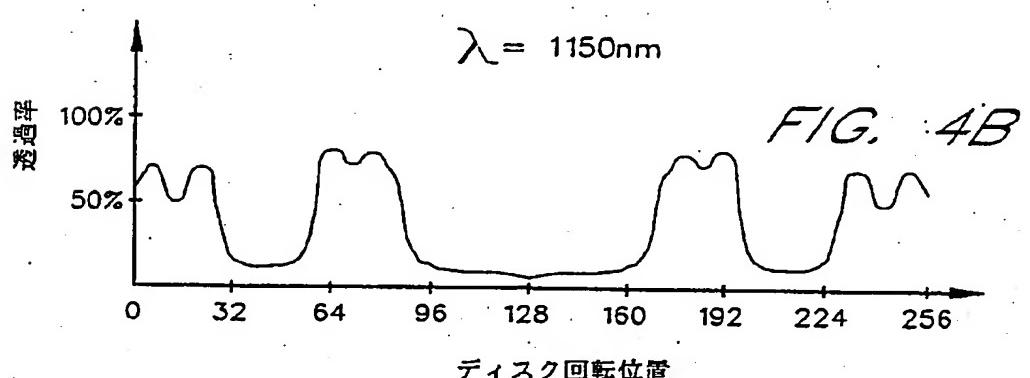
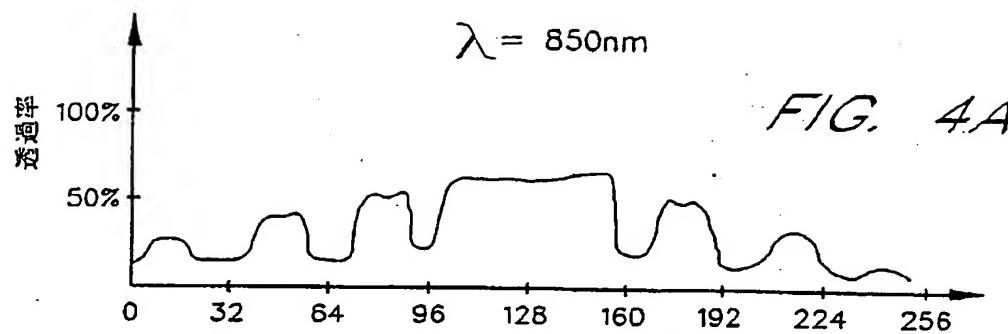


FIG. 2

【図3】



【図4】



$$\begin{bmatrix} f_{\rho_1 \lambda_1} & f_{\rho_1 \lambda_2} & \dots & f_{\rho_1 \lambda_n} \\ f_{\rho_2 \lambda_1} & f_{\rho_2 \lambda_2} & & \\ \vdots & & \ddots & \\ f_{\rho_m \lambda_1} & \dots & & f_{\rho_m \lambda_n} \end{bmatrix}$$

FIG. 4D

【図5】

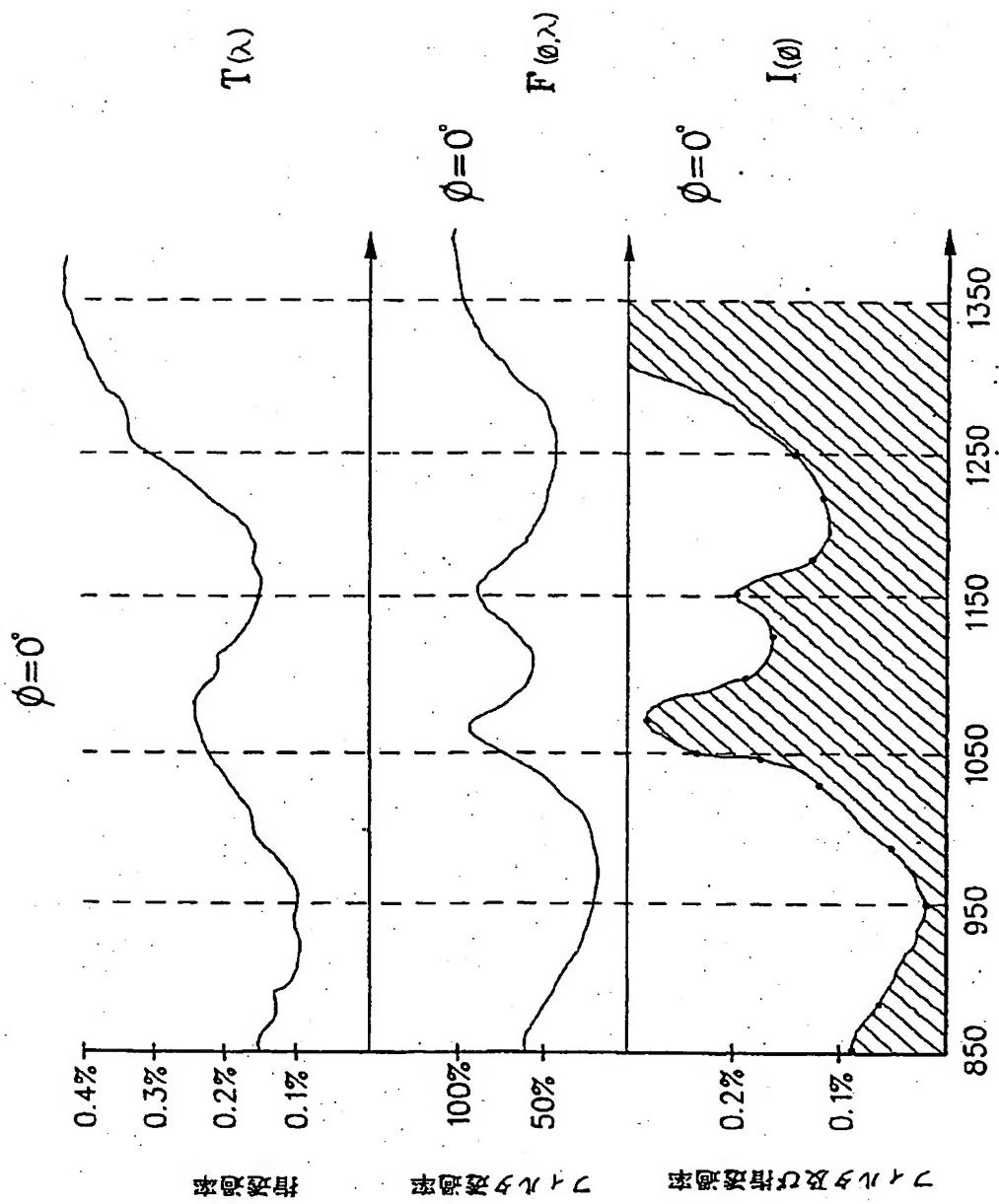


FIG. 5

【図6】

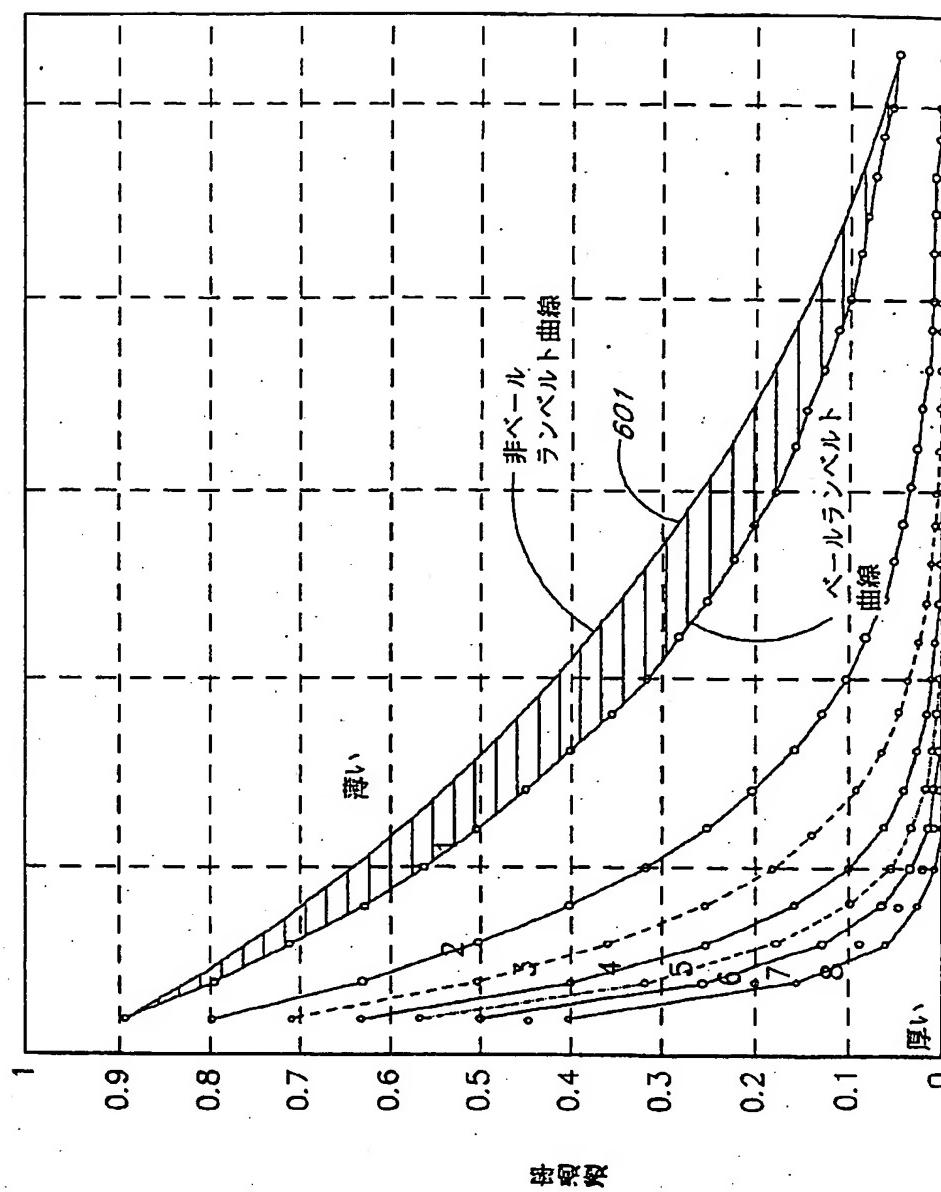


FIG. 6A

吸収率 * 濃度 *(P1,P2...P8)

【図6】

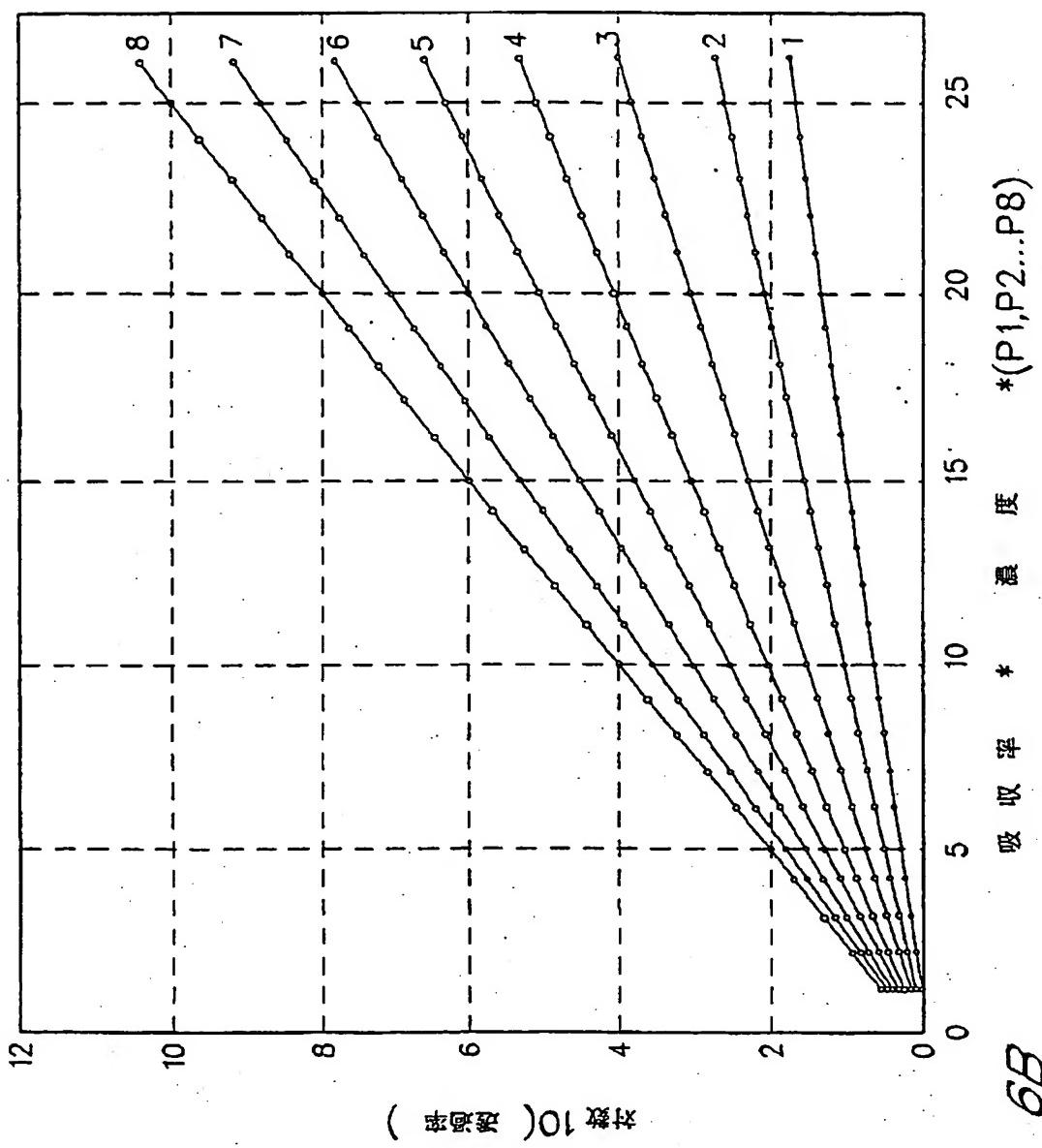
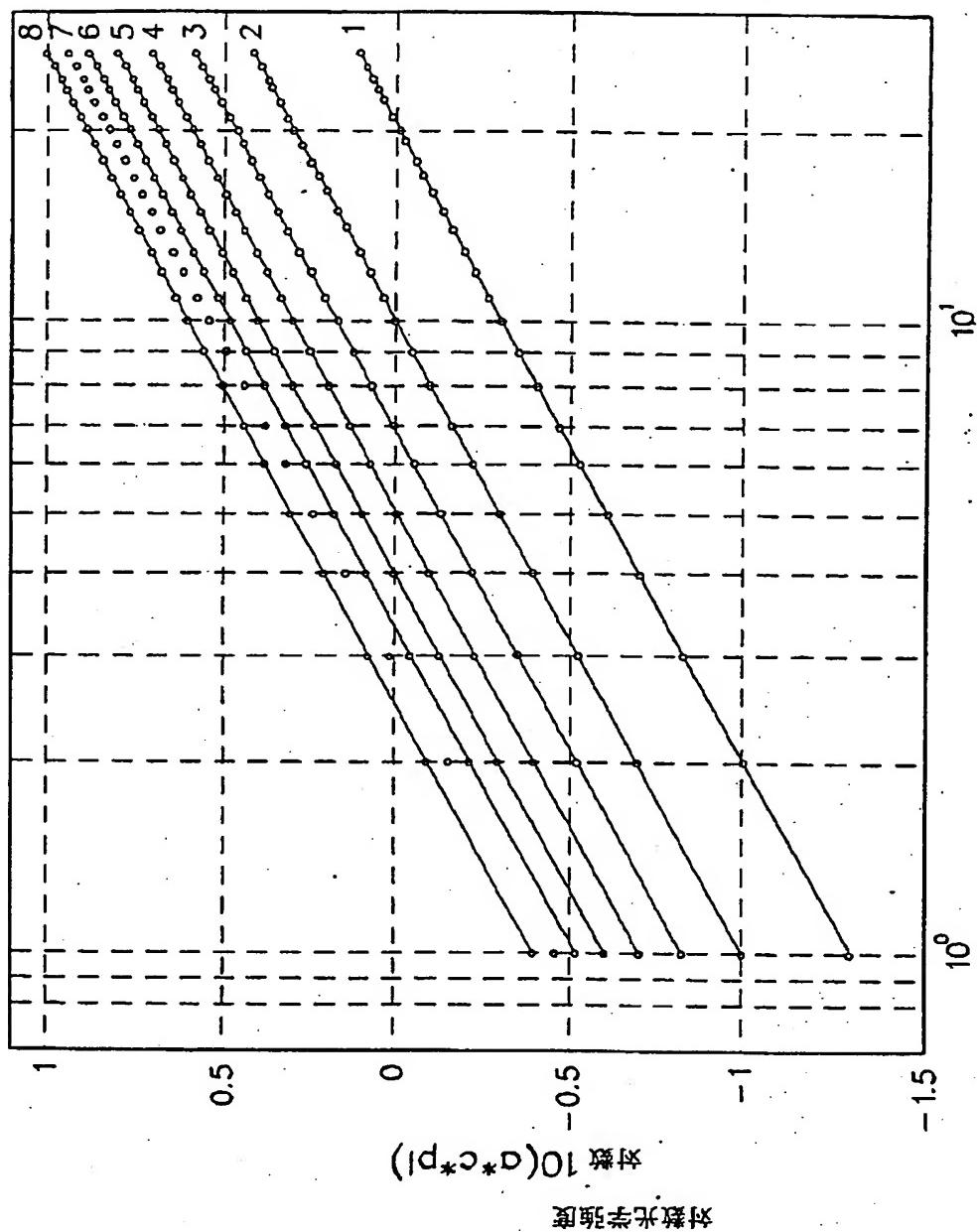


FIG. 6B

*(P1,P2...P8)

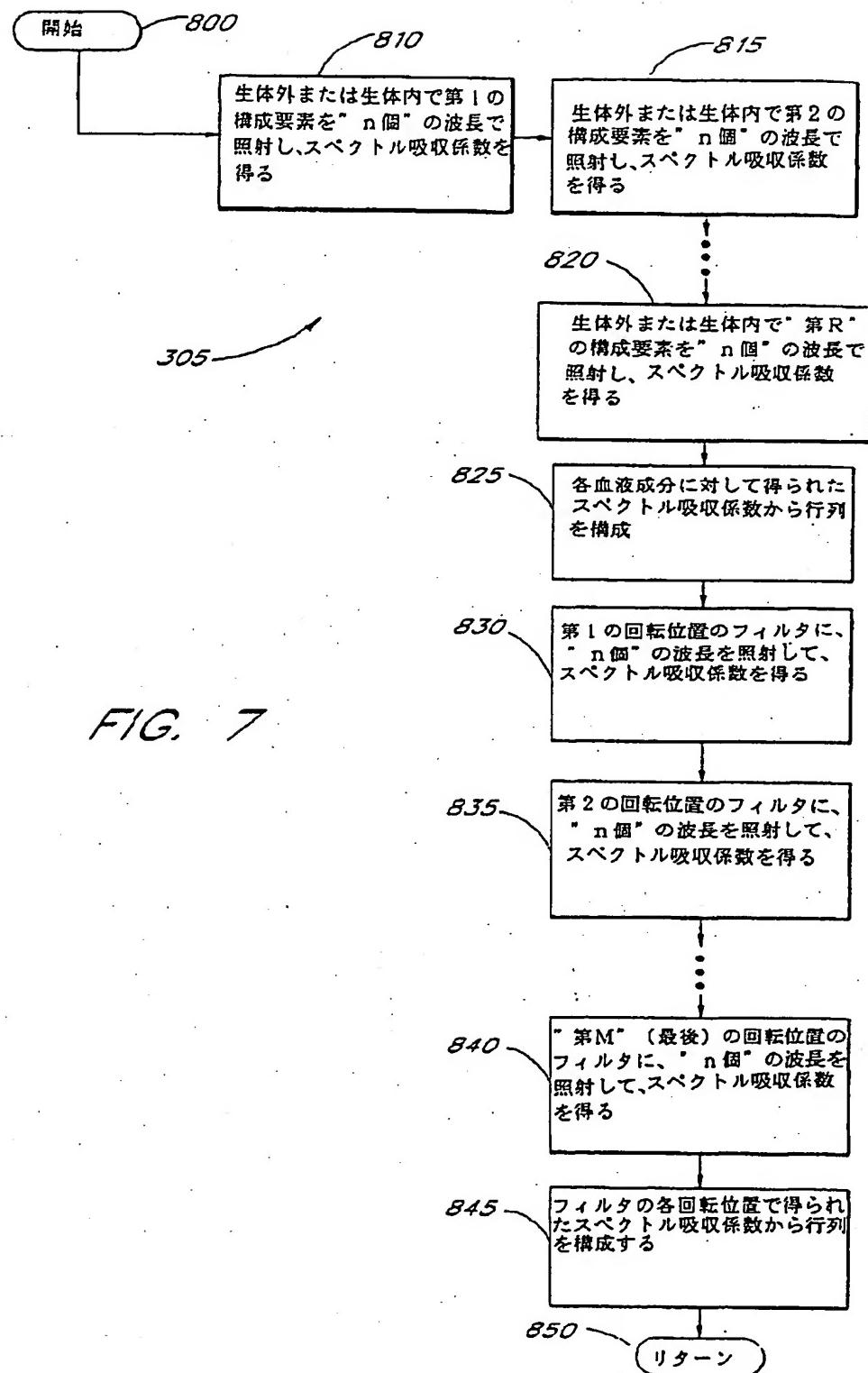
【図6】



吸収率 * 濃度 $*(P_1, P_2, \dots, P_8)$ の対数

F1G6C

【図7】



【図8】

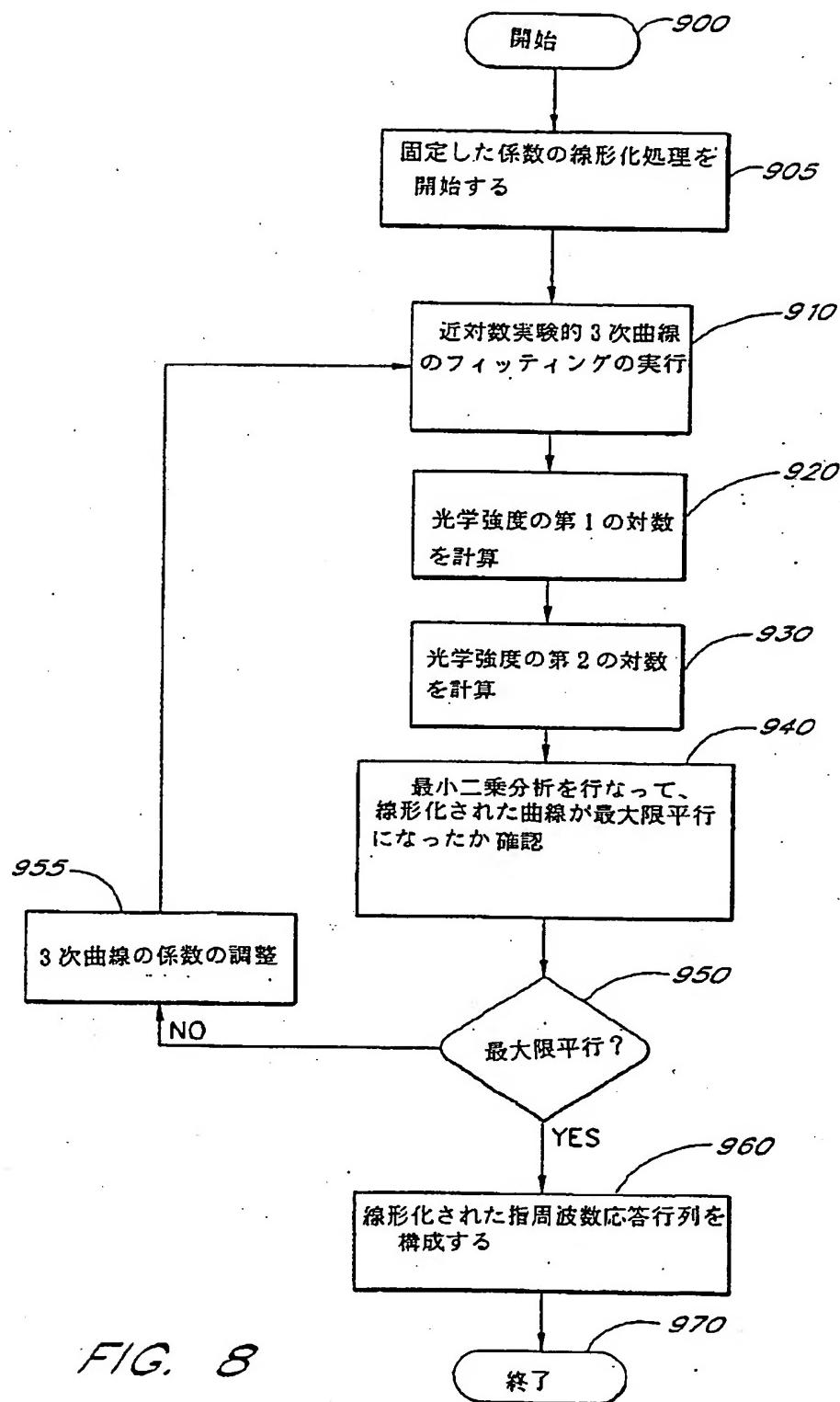


FIG. 8

【図9】

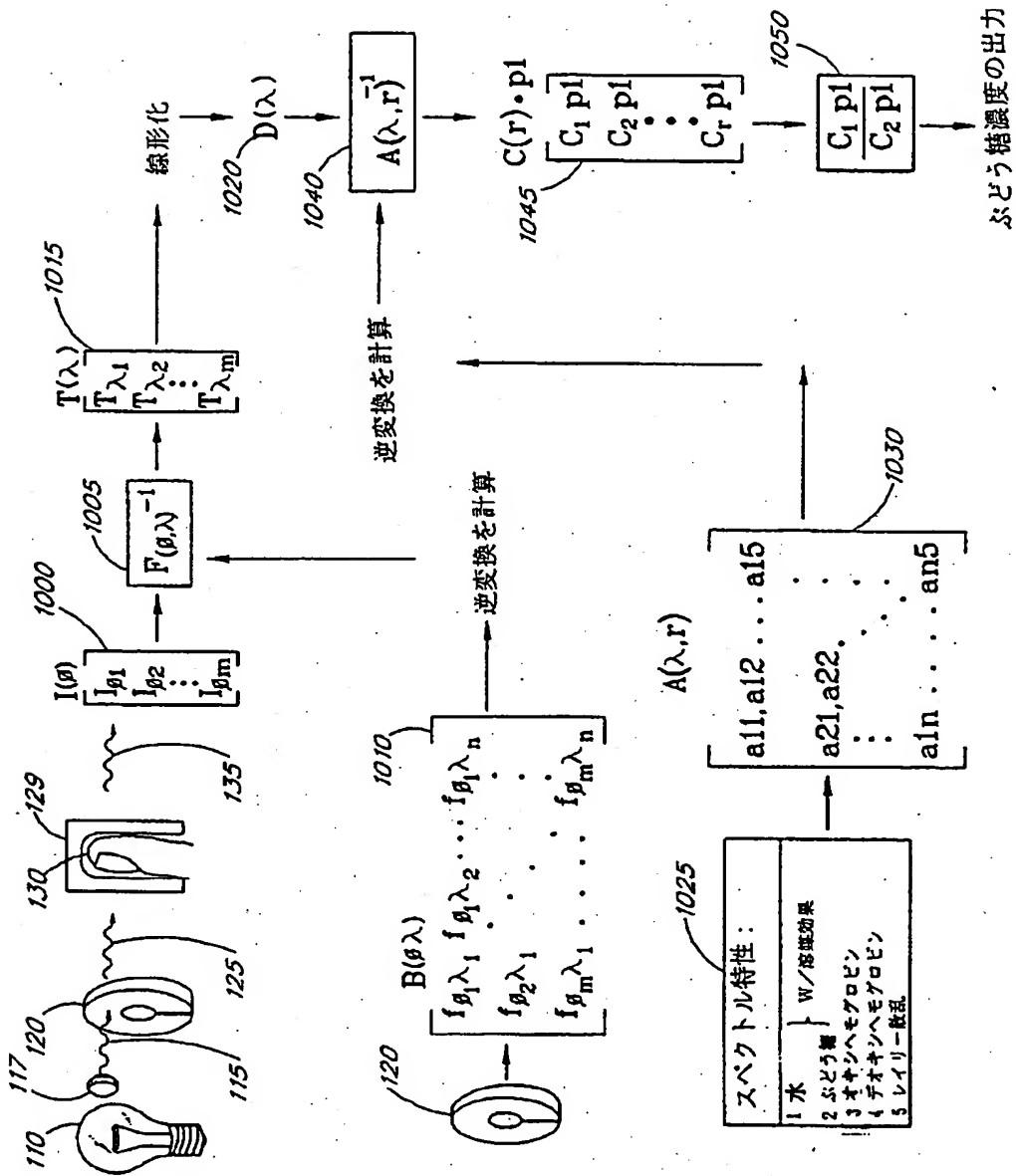


FIG 9

[図10]

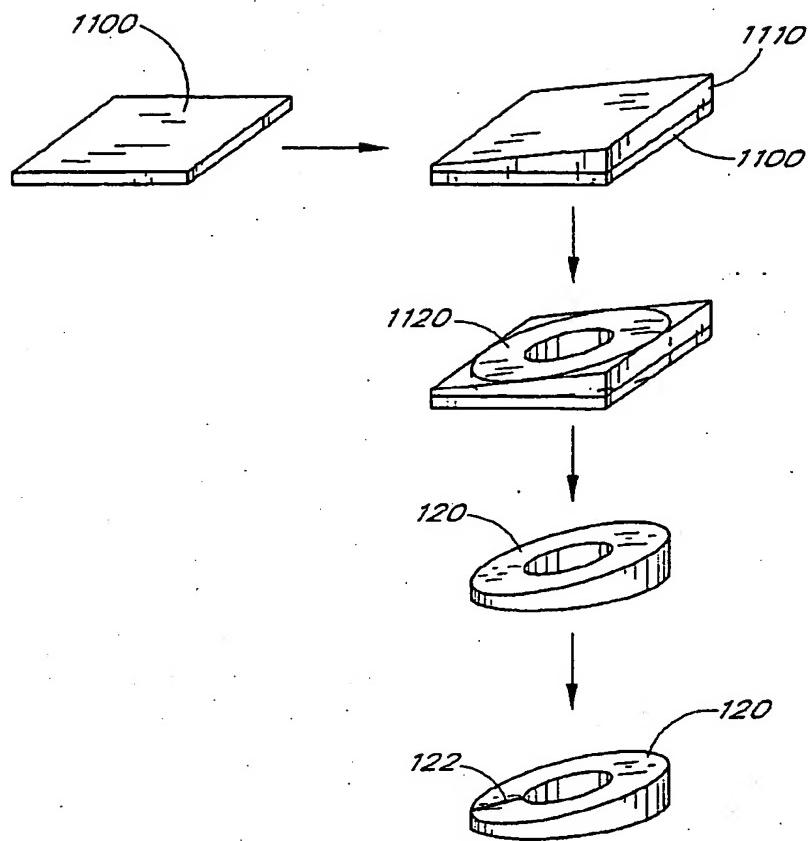


FIG. 10

【図11】

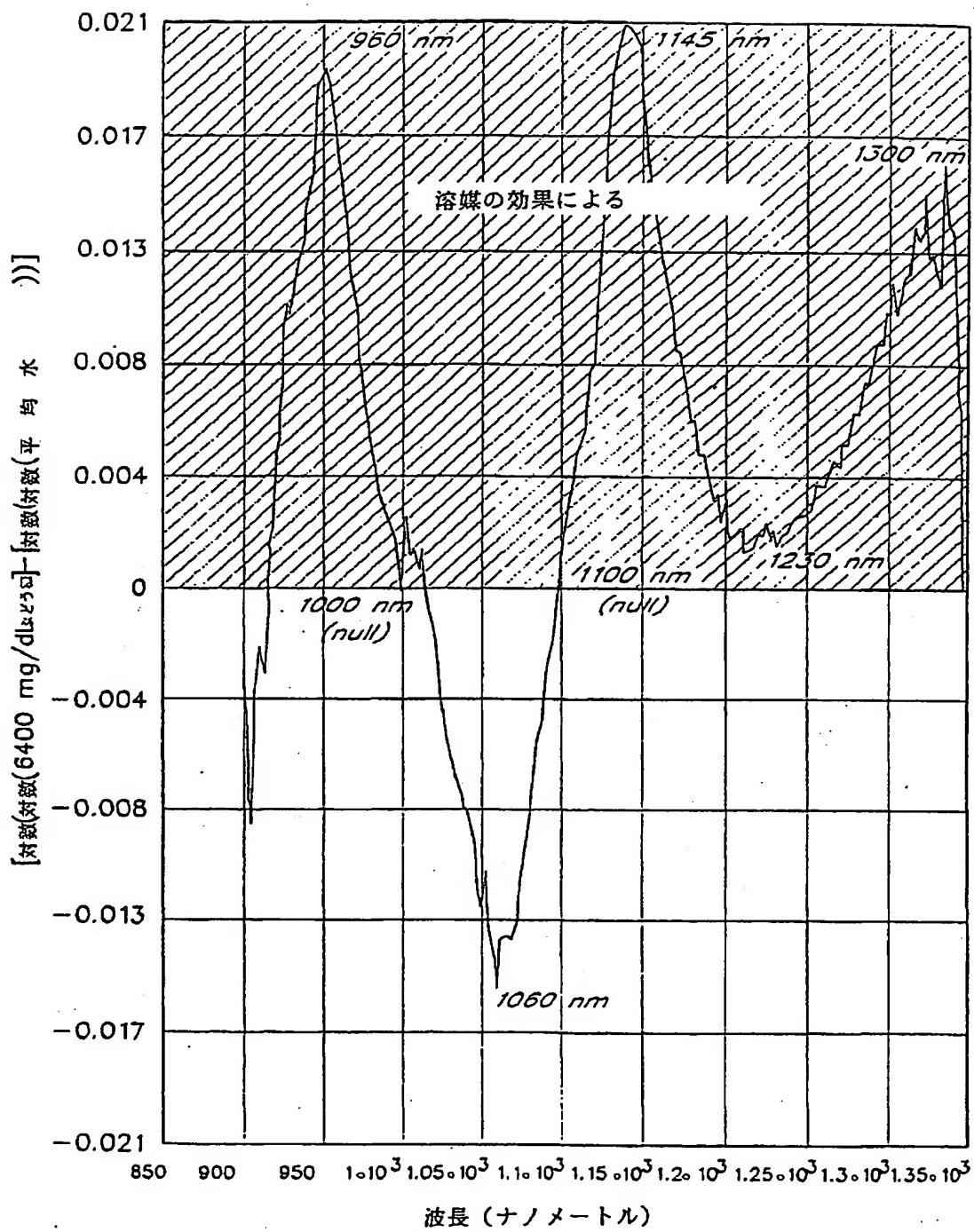


FIG. 11

【図12】

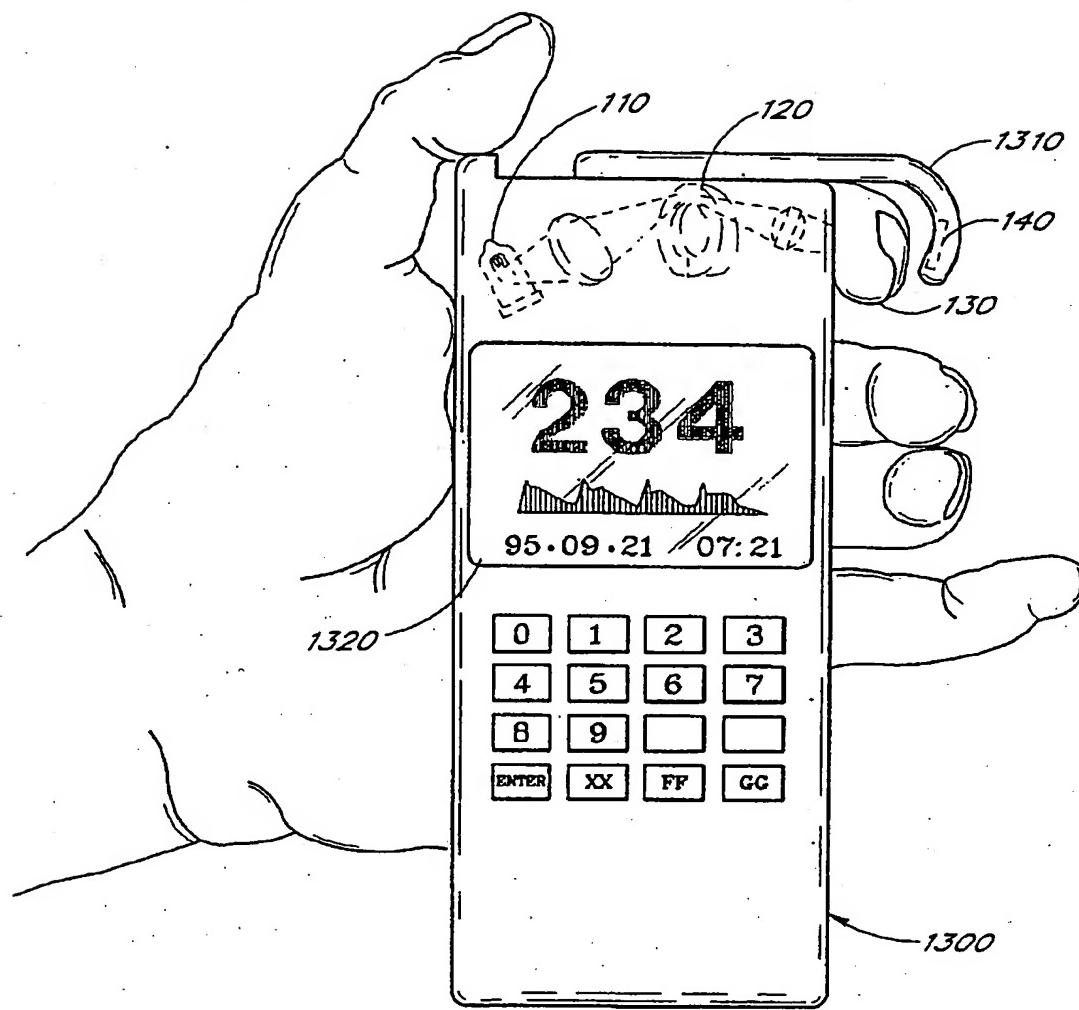


FIG. 12

【図13】

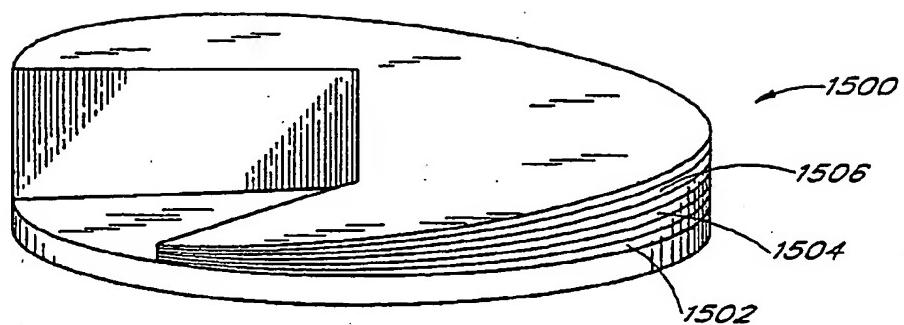


FIG. 13

(従来技術)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/US 96/08506
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N21/31 A61B5/00 G02B26/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G01N G02B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 631 137 (STARK) 28 December 1994 see page 3, line 29 - line 57 see page 6, line 6 - line 11 see page 6, line 27 - line 39 see page 7, line 13 - line 29 see page 8, line 14 - line 18 see page 8, line 42 - line 58 see figures 2,4,7 ---	1,5,11, 13,18,19
Y		17,20-22
X	US,A,4 927 264 (SHIGA) 22 May 1990 see column 1, line 6 - line 10 see column 3, line 35 - line 56	7-10
Y	see column 4, line 37 - line 44 see column 5, line 65 - column 6, line 19 see column 6, line 37 - line 43 see column 7, line 36 - line 61 see figures 4,5 ---	17,20-22
A		1-5 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"R" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
5 September 1996	25.09.96	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2 NL - 2230 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Thomas, R.M.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/US 96/08506

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,5 111 817 (CLARK) 12 May 1992 see column 1, paragraph 1 see column 10, line 25 - line 30 see column 10, line 49 - line 56 see column 11, line 25 - line 28 see column 12, line 27 - line 29 see column 13, line 49 - line 61 see column 14, line 1 - line 13 see column 14, line 64 - column 15, line 13 see column 17, line 6 - line 26 see figure 2 --- WO,A,98 07905 (FUTREX) 26 July 1990 see abstract see page 10, line 5 - line 16 see page 11, line 16 - page 12, line 21 see page 13, line 7 - line 14 see page 16, line 8 - line 17 see page 17, line 12 - line 22 see figures 2A,2B --- EP,A,8 444 934 (HEWLETT-PACKARD) 4 September 1991 see column 5, line 4 - line 19 see column 5, line 41 - line 47 see figures 6,7 --- US,A,3 740 144 (WALKER) 19 June 1973 see abstract see column 5, line 24 - line 35 see figures 6,7 -----	1,5,7-11 1-12,14, 17,20,21 7-10,17 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/US 96/08506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0631137	28-12-94	NONE		
US-A-4927264	22-05-90	NONE		
US-A-5111817	12-05-92	US-A- 5423322 13-06-95		
WO-A-9007905	26-07-90	US-A- 5028787 02-07-91 AU-B- 5042190 13-08-90 CA-A- 2045599 20-07-90 EP-A- 0456716 21-11-91 JP-A- 2191434 27-07-90 US-A- 5086229 04-02-92 US-A- 5068536 26-11-91 US-A- 5204532 20-04-93 US-A- 5218207 08-06-93 US-A- 5365066 15-11-94		
EP-A-0444934	04-09-91	US-A- 5152296 06-10-92 JP-A- 5220118 31-08-93		
US-A-3740144	19-06-73	NONE		